

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.

Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer

UNTERSUCHUNGEN ÜBER MINERALBESTIMMUNGEN IN
ERYTHROZYTEN BEI GESUNDEN UND HYPERTONIKERN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt

von

Federico Marongiu

geboren in Juyuy /Argentinien

1966

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.

Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer

UNTERSUCHUNGEN ÜBER MINERALBESTIMMUNGEN IN
ERYTHROZYTEN BEI GESUNDEN UND HYPERTONIKERN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt

von

Federico Marongiu

geboren in Juyuy / Argentinien

1966



Dekan: Professor Dr. Karl Wilhelm Kalkoff
Referent: Dozent Dr. Hans-Jürgen Holtmeier

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
I TEIL METHODIK	7
Blutabnahme	7
Apparatur	8
Reagenzien	9
Messungsvorgang	11
Material	14
Abschätzung des Plasmaeinschlußfehlers	15
Zusammenfassung I. Teil	19
II TEIL RESULTATE	20
A Untersuchungen an Gesunden	20
B Untersuchungen an Hypertonikern	54
DISKUSSION ÜBER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE VON MINERALBESTIMMUNGEN BEI GESUNDEN UND HYPERTONIKERN	83
Erythrozytenelektrolyte bei Gesunden	85
Serumelektrolyte bei Gesunden	93
Elektrolytbestimmungen bei Hypertonikern	97
Austauschgleichgewichtskonstante	117
Berechnung von verschiedenen Quotienten	120
ZUSAMMENFASSUNG	124
LITERATURVERZEICHNIS	I - XIII



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Die Bestimmung der Bestandteile des Blutes, als einer leicht zugänglichen Körperflüssigkeit, hat schon frühzeitig die Aufmerksamkeit der Naturwissenschaftler erweckt: C.G. Lehmann (p. 142 in Zoochemie, Gmelins Handbuch der organischen Chemie V. Leipzig 1853) schreibt: "Schon die Vergleichung der Mineralbestandteile des Serums mit denen des Cruors mit ungefährender Berücksichtigung der vom Blutkuchen eingeschlossenen Menge des Serums lehrt, daß die Blutzellen bei weitem weniger lösliche Salze enthalten können, als das Serum". "Nach der Methode der Blutanalyse von C. Schmidt ist es möglich, die Verteilung der Blutsalze auf Serum und Blutzellen auffinden zu können. Es ergibt sich, daß die Zelle vorzugsweise Phosphate und Kaliumsalze, in geringerer Menge Chlor, Schwefelsäure, Natron und Erden enthält, umgekehrt die Interzellularflüssigkeit verhältnismäßig weniger Chlorkalium und phosphorsaures Natron, dagegen mehr Chlornatrium, Schwefelsäuren und Erden besitzt."

Obgleich das Serumwasser nur 4% des Körpergewichtes ausmacht (Mertz 1964) hat man in der Folgezeit für diagnostische Zwecke bevorzugt den "Salzgehalt" (seit Arrhenius 1887 "Elektrolytgehalt" genannt) bestimmt, da eine scharfe Abtrennung der roten Blutkörperchen von der umgebenden Zellflüssigkeit Schwierigkeiten bereitete. Seit den grundlegenden Arbeiten von Lundegard 1934, Pionier der Flammenphotometrie, stand mittels dieser analytischen Technik ein Hilfsmittel zur Verfügung, die angeschnittene Fragestellung genauer zu untersuchen, als dies bisher möglich war.

In den letzten Jahren haben verschiedene Autoren Mineralbestimmungen in Erythrozyten vorgenommen, mit dem Ziel, in den Erythrozyten ein Leitbild für die Verhältnisse im intrazellulären Raum zu gewinnen und den Klinikern einen Anhaltspunkt über physiologische Normbereiche zu geben. Im deutschen Sprachraum sind in letzter Zeit diese Studien durch die Arbeiten von Gessler, Losse, Rieker usw. weitergeführt worden. Zu den Vorzügen und Nachteilen dieses Vorgehens führt Gleichmann in klarer Diktion aus: "Der Erythrocyt wurde als Zellbeispiel gewählt, weil es sich um die einzige, zur Analyse leicht erreichbare Körperzelle handelt. Zahlreiche Untersuchungen haben trotz berechtigter Bedenken gegen die Verwendung des Erythrocyten als Zellmodell den Wert von Bestimmungen an Erythrozyten zur Analyse von Elektrolytstoffwechselstörungen gezeigt." Auch die vorliegende Arbeit beabsichtigt nicht die beschriebenen Mineralstoffwechselvorgänge intrazellulären Verhältnissen gleichzusetzen. Jedoch haben sich eine Reihe von Befunden ergeben, die möglicherweise gewisse Rückschlüsse auch auf intrazelluläre Stoffwechselvorgänge erlauben.

Die bei diesen Untersuchungen angewandten Analysenverfahren waren direkter und indirekter Natur, unter den letzteren wurden auch radioaktive Isotope von Natrium und Kalium (Anderson et al, Forbes et al, Kaul et al) zum Studium der Verteilung dieser Elemente im gesamten Körper verwendet. Einleuchtenderweise werden sich die direkten Methoden für die praktische Anwendung wegen ihrer größeren Genauigkeit und einfacheren Handhabung besser eignen.

Man versteht unter "direkten" Methoden solche, in denen die Bestimmungen je für sich im Plasma und in getrennten, direkt gepackten Erythrozyten vorgenommen werden; "indirekte" Methoden sind solche, bei denen die Abtrennung der Erythrozyten unterbleibt, die Komponenten im Plasma (oder Serum) und Vollblut bestimmt werden und mit Hilfe des separat zu ermittelnden Hämatokritwertes die erythrozytäre Konzentration

ausgerechnet wird. Die Formel (Lans et al., Becker et al.) lautet:

$$\text{Cery} = \frac{\text{Cv} - \left[\text{Cser} \times \frac{100 - \text{Hkt}}{100} \right]}{\text{Hkt}} \times 100$$

Cery = Konzentration im Erythrozyt

Cv = Konzentration im Vollblut

Cser = Konzentration im Serum (bzw. im Plasma)

Hkt = Hämatokrit

In jenen Fällen, da die Serumkonzentrationen weit niedriger liegen, als jene in den Erythrozyten, wird man hiermit auf einfache Weise zu genauen Werten kommen. Entsprechend bevorzugt auch Becker für die Bestimmung des Erythrozytenkaliums das indirekte Vorgehen. Im umgekehrten Falle, also vor allem beim Natrium, geben wir aus der obigen Erwägung der direkten Methode den Vorzug, zumal hierbei von reinen Erythrozyten ausgegangen werden kann und der bei der indirekten Methode nicht erfaßte Fehler durch unterschiedliche Konzentrationen in Thrombozyten und Leukozyten hierbei nicht eingeht.

Aus den später beschriebenen Ergebnissen möchte ich schon jetzt hervorheben, daß der unmittelbaren Anwendung der direkten intraerythrozytären Mineralanalysenverfahren zunächst erhebliche Schwierigkeiten entgegenstanden plasmainschlußfreie

und dichtgepackte Erythrozyten zu gewinnen und abzumessen. Da der Gehalt des Serums an Natrium den der Erythrozyten um das vierzehn- bis achtzehnfache übersteigt, ist es verständlich, daß eine ungenügende Befreiung der geformten Elemente des Blutes vom umgebenden Plasma schwierig und wesentlich mit Schuld an den sehr unterschiedlichen Normalbereichen der erythrozytären Natriumkonzentration verschiedener Autoren und der jeweils gewählten analytischen Verfahren ist.

Wegen der Abhängigkeit der Zentrifugalkraft vom Quadrat der Drehzahl ist es wichtiger, kurze Zeit hochtourig als eine längere Zeitdauer mit niedriger Zentrifugendrehzahl zu zentrifugieren, um ein dicht gepacktes Erythrozytensediment mit möglichst geringem Plasmaeinschluß zu erhalten. Die so gewonnene Erythrozytenmasse ist im Gegensatz zu einer weniger dicht gepackten, welche deckfarben aussieht, durchsichtig lackfarben und läßt nur unter großen Schwierigkeiten das Abpipettieren eines kleinen Volumenanteils (in der Größenordnung von 20 - 50 μ l) zu. Manche Autoren, welche bei ihren Analysen von Erythrozytenvolumina in der Größenordnung von einem Milliliter ausgehen, können wegen der beschriebenen Schwierigkeiten keine dicht gepackten, also vom Trapped-Plasma-Effekt freien Erythrozyten gewonnen haben.

Gerade weil intraerythrozytäre Mineralbestimmungen in der Literatur verschiedentlich beschrieben worden sind, bot die Streuung der von den einzelnen Autoren erzielten Werte eine weitere Veranlassung mit einer Kombination von Mikroliteranalysenverfahren das Problem der intraerythrozytären Mineralgehalte erneut aufzugreifen.

Eine Übersicht über den großen Streubereich der von verschiedenen Autoren mitgeteilten Werte wurde von Kaul (1964) gegeben (Tab.I.). Die hierin mitgeteilten Werte sind nur ein Auszug aus der Fülle der in der Literatur niedergelegten Daten, sie könnten ohne Schwierigkeiten noch um eine Vielzahl vermehrt werden (Tab.II). Man sieht, daß schon vor mehr als einem Jahrhundert von der heute gültigen nicht allzu verschiedene Werte ermittelt wurden.

Die nachfolgenden Ausführungen beschäftigen sich einmal mit grundsätzlichen Fragen der Analyse von Mineralien in Erythrozyten unter Anwendung neuer Mikrolitermethoden (I. Teil), welche verlässliche, reproduzierbare Wertbestimmungen ergaben, sowie die klinische Anwendung dieser Methoden bei verschiedenen Personengruppen (II. Teil) (Gesunde, Hypertoniker) im Vergleich zu bisherigen Ergebnissen der Literatur. Nach Festlegung von neuen Normalbereichen in Erythrozyten an Gesunden wurde mit statistischen Mitteln ein Vergleich mit Werten bei Hypertonikern gewonnen. Es wurde der Versuch unternommen, Aufschluß über Austausch- und Membranphänomene der Erythrozyten zu gewinnen.

I. TEIL

Aus Tab. 1 und 2 gehen beachtliche Schwankungen bei Mineralanalysen in Erythrozyten bis über 300% (z. B. bei Na^+) hervor. Aus diesem Grunde überprüften wir die bisher in der Literatur beschriebenen Verfahren, welche sich nicht nur als sehr unterschiedlich, sondern auch weitgehend unzuverlässig erwiesen.

Nachfolgend wird im I. Teil dieser Arbeit deshalb eingehend auf das von uns angewandte Mikroliterverfahren eingegangen, welches die Analyse einheitlicher und reproduzierbarer Mineralbestimmungen in Erythrozyten erlaubt.

METHODIK

Blutabnahme

Den Probanden wurde durch Punktion der Kubitalvene mit Einwegkanülen in heparinisierten Einmalspritzen etwa 10 ml Venenblut entnommen. Es wurde darauf geachtet, die Blutabnahme möglichst ohne Stauung durch Oberarmmanschette vorzunehmen, da in letzter Zeit verschiedentlich über eine Verfälschung der Kaliumwerte bei Stauung oder Muskelkontraktion während der Abnahme berichtet worden ist. (Baumann et al. und Hultman et al.) Sofern eine Venenpunktion ohne Stauung nicht möglich war, wurde eine Zeitspanne von mindestens 2 Min. abgewartet, bevor Blut durch freien Fluß entnommen wurde. Das Spritzentotvolumen, welches mit Heparinlösung gefüllt wurde, betrug ca. 0,03 ml; das verwendete Heparin (Liquemin Roche enthielt ca. 10 mval Natrium /l), durch die Verdünnung mit ca. 10 ml Vollblut ergibt sich eine Konzentrationsverfälschung, welche völlig innerhalb der Fehlergrenze liegt. Entsprechende Befunde sind von Valberg mitgeteilt worden.

Das Fließdiagramm (Abb. 1) zeigt schematisch den Ablauf des von uns gewählten Analysenganges, von der Blutabnahme bis zur Messung.

Das bereits in diesem Diagramm erwähnte anorganische Phosphat wird in einer späteren Publikation ausführlich besprochen.

Apparatur

Zur Vornahme der Untersuchungen wurden folgende Geräte und Apparaturen benötigt:

Einwegkanülen Nr. 1 und 2 aus V-4-A-Stahl, Einmalspritze "ONCE" von Firma A-Sik, Dänemark, mit einem Volumen von 10 ml, bzw. 10 ml Polypropylen-Einmalspritzen der Firma B. Braun, Melsungen.

Die pH-Bestimmung wurde mit der Blut-pH-Messkette EA 520 der Metrohm AG, bestehend aus Kapillarglaselektrode EA 138 mit Silberchloridableitsystem und Kalomel-gesättigter KCl-Bezugselektrode durchgeführt.

Die Elektrolytbrücke bestand aus gesättigter Kaliumchloridlösung, welche mit Agar versteift wurde. Die Elektrode wurde mit einem Umwälzthermostaten auf 37° temperiert. Durch Zugabe von Natriumsulfat wurde das Thermostatenwasser leitfähig gemacht; der Thermostat wurde geerdet. Auf diese Weise wurde erreicht, daß der Thermostatenmantel der Elektrode gleichzeitig als Abschirmung diente. Das Blut wurde direkt von der Spritze in die Gaselektrode eingefüllt. Ausgespült und von den letzten Blutresten befreit wurde die Elektrode mit physiologischer Kochsalzlösung.

Zur Messung des Potentials der Meßkette diente der Präzisionskompensator E 322 der Metrohm AG Herisau/Schweiz, welcher das pH auf $\pm 0,001$ oder entsprechend ± 1 mV genau zu messen gestattete.

Für das Arbeiten im Mikrolitermaßstab wurde der von der Firma Eppendorf -Gerätebau Netheler & Hinz GmbH, Hamburg entwickelte mikroanalytische Arbeitssatz benutzt, bestehend aus: Polypropylenzentrifugenbehältnisse mit einem Inhalt von ca. 2 ml Zentrifuge mit einer Drehzahl von ca. 16000 Umdrehungen pro Min. entsprechend einer Beschleunigung von etwa 15000 g. "Marburg"-Mikropipetten, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 und 1000 Mikroliter.

Zum Vermischen der Lösungen diente ein Rüttler oder ein mit einer Monozelle betriebener Platinrührer mit einer Geschwindigkeit von ca. 3000 Umdrehungen pro Minute. Die Erythrozyten wurden mit ausgußgeeichten Kapillarpipetten von 25 μ l (weitlumig) abgemessen. Polypopylenzentrifugenröhrchen von ca. 10 ml Fassungsvermögen dienten zur Herstellung der flammenphotometrischen Verdünnungen und gleichzeitig als Meßgefäße für die Flammenphotometrie.

Flammenphotometrische Messungen wurden mit dem Flammenphotometer PF 5 der Firma Carl Zeiss, Oberkochen vorgenommen. Als Brenngas wurde Azetylen mit einem Druck von 100 mm Wassersäule verwendet, der Pressluftdruck war auf 1 atü eingestellt. Das Gerät wurde mit möglichst geringer Dämpfung des Anzeigesystems betrieben.

Als Fluorimeter fand das Spektralfluorimeter ZFM 4 mit 2 Monochromatoren M IV Q 3 und Anzeigegerät PMQ II der Firma Carl Zeiss Verwendung.

Potentiometrische Titrationsen wurden mit dem Mikrotitrator Modell 150 der Firma Beckman-Spinco vorgenommen. Ein kalibrierter Kunststoffkolben wurde in einem konstantlumigen Glasrohr mittels eines Mikrometers vorgetrieben. Auf diese Weise waren Dosierungen von einhundertstel Mikroliter möglich.

Die potentiometrische Indizierung bei der Chloridtitration erfolgte mit einer Silbereinstabmeßkette mit Einbauschliff der Firma Schott & Genossen Mainz (Nr. 9055). Das Potential der Silbereinstabkette wurde mit dem oben beschriebenen Metrohm Kompensator E 322 gemessen.

Reagenzien

Puffersubstanzen:

- 1.) 0,05m Kaliumhydrogenphthalat, Molgewicht 204,22, pH 4,023 bei 37°C.
0,025 m KH_2PO_4 Molgewicht 136,09 + 0,025 m Na_2HPO_4 , Molgewicht 141,99, pH 6,840 bei 38°C. (Hodgman)
- 2.) 0,00866 m KH_2PO_4 + 0,0303 m Na_2HPO_4 , pH 7,384 bei 37°C. (Bower et al.)
- 3.) 0,01 m Borax, Molgewicht 201,27, pH 9,086 bei 37°C.
- 4.) Daneben wurde noch der von der Firma Metrohm AG. Herisau unter dem Namen PNP-Puffer mit pH 6,98 bei 37°C deklariert verwendet. (0,04 m p - Nitrophenol + 0,04 m Natrium - p - nitrophenolat, verwendet). Bezogen auf die vorgenannten vier Puffer lag jedoch das pH dieses Puffers bei 7,01 - 7,02 (Wolf).

Als Heparinpräparat wurde das Liquemin ^(R) der Deutschen Hoffmann La Roche AG. verwendet, von dem 1 ml 5000 I. E. Heparin entsprach. Der tote Raum der verwendeten Spritzen wurde mit dieser Heparinlösung gefüllt, was bei nachfolgendem Aufsaugen von Blut eine Verdünnung von 1/500 etwa bewirkte. Bei dieser hohen Verdünnung wurde auch der geringe Natrium- und Calciumgehalt des Heparinpräparates nicht berücksichtigt.

Sowohl Serum als auch Erythrozyten wurden mit einer Verdünnungslösung, welche 0,05 m an HNO_3 war und 0,02% des Netzmittels "Sterox" enthielt verdünnt. Dies entspricht der von Hermann vorgeschlagenen Verdünnungslösung; Salpetersäure wurde anstelle der dort verwandten Salzsäure hier angewendet, um eine nachfolgende Chloridtitration zu ermöglichen. Die Lösung wurde folgendermaßen angesetzt: Zugabe von 0,2 ml "Sterox" und 5 ml = 3,25 g konzentrierte Salpetersäure pro Liter aqua bidest. Die Dichte dieser Verdünnungslösung wurde bei 20° C zu 0,99854 ermittelt.

Zum Waschen der Erythrozyten wurde Cholinhydrochloridlösung verwandt. Es wurde von käuflichem Salz ausgegangen, von welchem eine 0,16 molare Lösung hergestellt wurde, deren genauer Gehalt durch argentometrische Titration verifiziert wurde. Der endgültige Gehalt der Cholinhydrochloridlösung wurde danach auf 0,155 m eingestellt.

Als Eichlösungen für die Flammenphotometrie wurden verwendet: Für Serum: 143, mval Na^+ , 3,84 mval K^+ , 5,0 mval Ca^{++} pro Liter. Die Lösungen wurden hergestellt durch Direkteinwage aus den Chloriden: Kaliumchlorid, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat.

Eichlösung für Erythrozyten, Kalium und Natrium: 65 mval K^+ , 13 mval Na^+ pro Liter.

Eichlösung für Calcium in Erythrozyten: 2 mval Calcium pro Liter.

Kompensationslösung für Serumkalium und Ca^{++} : 143,5 mval Na^+ in korrespondierender Verdünnung.

Enteiuweißung, falls erforderlich, wurde mit etwa 1 molarer Perchlorsäure, welche aus der handelsüblichen 70%igen Säure durch Verdünnung 1:9 mit aqua bidest hergestellt wurde, bewirkt.

Diese Säure wurde stets kühl gehalten und kam eiskalt zur Verwendung.

Zur Magnesiumbestimmung benötigte man die Reagentien: 0,10 m Trispuffer (Trishydroxymethylaminomethan), mit HCl auf pH 7 gebracht, 0,0025 m 8 - sulfonat in 0,1 m Trispuffer von pH 7. Als Fluoreszenzstandard für die Magnesiumbestimmung diente 12,5 µM Chininsulfat in 0,1 n H₂SO₄. Zur Titerstellung der Magnesiumlösung verwandte man eine durch Direktwaage von 166,4 mg/l MgCl₂ · 6H₂O hergestellte Lösung, welche 2 mg Mg/100 ml Lösung (= 1,645 mval/l) enthielt. Zur Titerstellung der Silbernitratlösung bei der argentometrischen Chloridtitration diente eine 0,1 normale Natriumchloridlösung.

Messungsvorgang

pH: Die Glaselektrode wurde auf Richtigkeit der Funktion (Steilheit) durch Messung von mindestens 4 Puffern, welche oben genannt wurden, periodisch überprüft. Vor und nach einer Meßreihe mit heparinisiertem Venenblut wurde in jedem Fall die Elektrode mit den beiden Phosphatpuffern pH 6,84 und pH 7,38 geeicht.

Zur Bestimmung der Mineralien wurde das Blut zunächst zweimal 2 Minuten bei ca. 15000 g zentrifugiert, die obere Plasmaschicht vorsichtig abgehoben, die unmittelbar über den Erythrozyten liegende, an Leukozyten und Plättchen reiche Schicht mit Wasserstrahlpumpenvakuum abgesaugt, (es wurde auch die oberste Erythrozytenschicht auf diese Weise entfernt). Vom Boden der dicht gepackten Erythrozytenmasse wurde sodann mit einer weitlumigen Kapillarpipette 25 µl, möglichst ohne die Erythrozytenmasse allzu sehr aufzurühren, abgesaugt und in mittels einer Dosiervorrichtung in bereit stehende Kunststoffröhrchen dosierte 8,5 ml Verdünnungs- und Hämolysierlösung (0,05 n an HNO₃) gegeben und hämolysiert. Ein Aliquot dieses Hämolysates wurde zur Titration des Chlorides verwendet. Bei der herrschenden Raumtemperatur von 23 ± 3° C wurde das Potential am Wendepunkt der Titrationskurve von Chlorid mit Silbernitrat zum +130 mV (Indikatorelektrode gegen Bezugselektrode) festgestellt. Zur Chloridbestimmung wurde dementsprechend Silbernitratreagens zur Untersuchungsflüssigkeit bis zur Erreichung dieses Potentials zugesetzt.

Die im Zentrifugegefäß verbliebenen dicht gepackten Erythrozyten wurden zweimal in je 500 µl Cholinhydrochloridlösung resuspendiert und jedesmal 2 Min. zentrifugiert, die überstehende Schicht wurde verworfen. Von den so erhaltenen, zweimal gewaschenen Erythrozyten entnahm man neuerlich eine Probe von 25 µl und hämolysierte sie in ca. 8,5 ml 0,05 n HNO₃-haltiger Verdünnungslösung wie zuvor beschrieben. Dieses Erythrozytenhämolysat war demnach etwa 1:340

verdünnt. Zur flammenphotometrischen Vergleichung wurde eine größere Menge der Haupteichlösung für Erythrozyten mit gleichem Volumen Verdünnungslösung vermischt, um zu kommensurablen Ausschlägen zu gelangen: Man nahm hierzu 40 μ l Haupteichlösung + ca. 8,5 ml Verdünnungslösung, was einem Verdünnungsverhältnis von etwa 212,5 entsprach. Die Messung des Kaliums erfolgte an der Linie 768 nm mit Verdünnungslösung zur Nullpunkteinstellung; die Messung des Natriums bei 589 nm in gleicher Weise. Zur Calciumbestimmung diente die Haupteichlösung 40:8500 verdünnt zur Nullpunkteinstellung, die Eichlösung enthielt 40 μ l Haupteichlösung + 20 μ l einer Lösung von 1 mMol Calcium/l + ca. 8,5 ml Verdünnungslösung. In Vorversuchen konnte festgestellt werden, daß durch die Wahl des Verdünnungsverhältnisses in allen Fällen eine Linearität der Anzeige bestand.

Zur Bestimmung von Magnesium nahm man dieselben vorbereitenden Operationen vor, wie vorstehend beschrieben, mit dem Unterschied, daß die Zentrifugengläser vorher gewogen waren. Diese Bestimmung macht nämlich eine vorherige Enteiweißung notwendig, weshalb von größeren Erythrozytenmengen ausgegangen werden muß, welche volumetrisch nicht mehr dosierbar sind. Nach zweimaliger Waschung mit Cholinhydrochlorid wurden die tarierten Zentrifugegefäße zurückgewogen, um das Nettogewicht der Erythrozyten zu bestimmen (200 - 300 mg). Die Erythrozyten wurden sodann im Kühlschrank aufbewahrt, um eine Temperatur von unter 10° C anzunehmen und mit 500 μ l eiskalter normaler HClO_4 versetzt. Man homogenisierte mit dem Platinmikrorührer und zentrifugierte das kaffeebraune Eiweißsediment ab. Die Dichte der normalen Perchlorsäure betrug 1,06, nach der Enteiweißung nur noch 1,03. Wegen des geringen Unterschiedes von 3% wurde auf eine Korrektur der Gewichts-Volumenrechnung verzichtet, da dieser Fehler noch innerhalb der Meßfehlergrenzen liegt.

Die Bestimmung des Magnesiums wurde nach der von Schachter beschriebenen fluorimetrischen Methode als Magnesium-8-chinolinol-5-sulfon-säurekomplex vorgenommen. Zu diesem Zweck wurden 100 μ l des eiweißfreien Überstandes zu 3 ml Reagens 1 bzw. Reagens 2 gegeben (in gleicher Weise wurden Standards vorbereitet sowie Blindwerte) und die Fluoreszenzintensität bei einer Wellenlänge des erregenden Lichtes von 380 nm und einer Wellenlänge des Fluoreszenzlichtes von 510 nm auf den Chininsulfatstandard - Fluorizenzintensität unter gleichen Bedingungen = 100,0 -bezogen.

Beim Serum verfährt man in ähnlicher Weise; man hat die flammenphotometrischen Bezugslösungen entsprechend abzuändern. Es wurden 50 μ l Serum mit ca. 8,5 ml 0,05 n/ HNO_3 -haltiger Verdünnungslösung verdünnt, aus einem Aliquot, das Chlorid potentiometrisch auf gleiche Weise wie vorstehend beschrieben titriert, die Flammenphotometrie wurde mit gleichartig verdünnten Bezugslösungen vorgenommen. Als flammenphotometrische Blindlösung wurde für Natrium die 0,05 n HNO_3 -haltige Verdünnungslösung verwendet, für Kalium und Calcium eine Blindlösung, welche durch Verdünnen von 50 μ l, einer Lösung die 143,5 mval Natrium pro Liter enthielt, mit ca. 8,5 ml 0,05 n/ HNO_3 -haltiger Verdünnungslösung hergestellt.

Die Bestimmung von Magnesium im Plasma erfolgte in einer Weise, daß 500 μ l hiervon abgemessen, im Kühlschrank abgekühlt, nach Erreichen einer Temperatur von unter 10° C mit 500 μ l eiskalter HClO_4 (n) versetzt wurden, durch Rühren homogenisiert, die Eiweißfällung wurde abzentrifugiert. Die Überstände hiervon wurden in völlig gleicher Weise, wie bei den Erythrozytenanalysen beschrieben, behandelt.

MATERIAL

Gesunde

Zur Festlegung der Normalbereiche wurden Blutproben von 36 Probanden in anscheinend klinisch gesundem Zustand beiderlei Geschlechtes im Alter von 20 bis 38 Jahren entnommen (22 Männer, 14 Frauen). Von allen Personen wurden Doppelbestimmungen vorgenommen; ein Proband wurde an 2 verschiedenen Tagen untersucht, womit sich ein Total von 74 Werten ergibt. Die hier erhaltenen Werte sind in der Tabelle Gesunde angeführt. (Tab. III : 1, 2, 3, 4 und 5.)

Hypertoniker

Eine Gruppe von 21 männlichen stationären Patienten mit der klinischen Diagnose Hypertonie unterschiedlicher Pathogenese wurden unter den gleichen Bedingungen wie bei den zu Kontrollzwecken herangezogenen Gesunden in den Morgenstunden (jedoch nicht nüchtern) Blut abgenommen. Bei 20 dieser Patienten wurden jeweils Doppelbestimmungen vorgenommen, bei einem Patienten an zwei verschiedenen Tagen Blut abgenommen, so daß sich ein Total von 44 Werten ergab. Diese sind in der Tabelle "Hypertoniker" angeführt. (Tab. IV: 1, 2, 3, 4, und 5, 26)

In der vorliegenden Arbeit wurde in allen Fällen bestimmt:
im Serum : Na^+ , K^+ , Ca^{++}
in Erythrozyten: Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-
nicht in allen Fällen : Cl^- in Serum, Mg^{++} in Serum und Erythrozyten, pH im Vollblut.

Abschätzung des Plasmaeinschlußfehlers

Um eine Übersicht zu gewinnen über den Anteil des bei der hier angewendeten Prozedur zwischen den möglichst dicht gepackten Erythrozyten eingeschlossenen Volumens an Plasma wurde folgender Weg beschritten. Die Erythrozyten wurden wie beschrieben durch hochtouriges Zentrifugieren sedimentiert, gewogen, in einem bekannten Volumen. isotonischer Kochsalzlösung resuspendiert, erneut zentrifugiert und die durch aromatischen Aminosäuren des Plasmaeiweißes hervorgerufene UV-Absorption bei 260 und bei 280 nm nach der Prozedur von Kalkar et al. bzw. Layne, Wadell, Hinsberg et al. bestimmt. In gleicher Weise wurde eine entsprechende Plasma-verdünnung gemessen. Auf diese Weise konnte man den Anteil des eingeschlossenen Plasmas als Mittelwert aus drei Bestimmungen zu 3,3 bis 4% ermitteln.

Mit geringerer Genauigkeit kommt man jedoch zu denselben Ergebnissen durch Vergleich der Natrium- und Chloridgehalte in den gepackten Erythrozyten nach Zentrifugation im eigenen Plasma und nach Waschung isotonischer Cholinhydrochloridlösung.

Aus der Differenz der Natriumwerte errechnet sich ein Volumen an "trapped plasma" von $2,64 \pm 0,44\%$; aus der Differenz der Chloridwerte unter Zugrundelegung eines Chloridgehaltes von 155 mval/l in der Cholinhydrochlorid-Waschflüssigkeit von 3,13%.

Die gewaschenen Erythrozyten enthielten: gegenüber den ungewaschenen:

- $3,55 \pm 0,44$ mval/l Na^+

+ $17,2 \pm 4,1$ mval/l Cl^-

+ $2,23 \pm 0,45$ mval/l K^+

Diese Werte stimmen gut mit den durch direkte Bestimmung des mittels Saline abwaschbaren Plasmaeiweißes überein. Czaczkes et al. (1963) erhalten mit einer J^{131} -Albuminmethode $2,78 \pm 0,74\%$ Plasmaeinschluß nach 50-minütigem Zentrifugieren mit 3000 R.p.M. Der Befund von Walberg et al. kann mithin nicht bestätigt werden, daß durch Waschung der Erythrozyten mit Cholinhydrochlorid-Tripufferlösung ein selektives Abwaschen von Kalium und Calcium stattfindet.^{x)} Der Einfluß des Plasmaeinschlusses für sich allein reicht vielmehr aus, die niedrigeren Werte zu erklären. Hierin liegt ja ein methodischer Grund, aus dem die Bestimmung der Elemente in den Erythrozyten direkt angestrebt wurde.

Ein zusätzlicher Natriumverlust während des Waschvorganges aus Erythrozyten ließ sich mit Sicherheit ausschließen. Der gemessene Natriumgehalt des Erythrozyten betrug wie bereits erwähnt beim ungewaschenen Erythrozyten bei ca. 16.000 Umdrehungen 11,35 mval Natrium und beim gewaschenen 7,8 mval Natrium. Nach übereinstimmenden Angaben aller Autoren beträgt der Plasmaeinschluß bei der von uns vorgenommenen Zentrifugierung ca. 3% (= 4,7 mval errechnet aus dem

x) Eine Waschung der Erythrozyten mit isotonischer Lösung von Ammonchlorid, Ammonnitrat und Tri-H Cl-Pufferlösung pH -7,2, welche isotonisch gestellt wurde, ergibt einen höheren Anteil an hämolysierten roten Zellen gegenüber einer Waschung mit isotonischer Kochsalzlösung (v. Klein-Wisenberg, unveröffentlichte Beobachtung). Bei Waschung mit Cholinhydrochlorid-lösung wurde eine vernachlässigbare Hämolysen, welche nicht höher war als bei Waschung mit isotonischer Kochsalzlösung festgestellt. Eine isotonische Lösung von Cholinnitrat, welche außer zur Bestimmung der Kationen auch zur direkten Erfassung des Chlorids in den gewaschenen Erythrozyten geeignet gewesen wäre, wurde erprobt und führte zu leichter Hämolysen.

Natriumgehalt der extrazellulären Flüssigkeit von 143 mval /l). Bereits rechnerisch müßte also der zu erwartende Natriumgehalt nach Befreiung der Erythrozyten vom Restplasmaanteil bei 6,65 mval/l Na^+ liegen. Der von uns gefundene Wert von $7,85 \pm 2,30$ mval /l Na^+ in Erythrozyten entspricht somit dem zu erwartenden Meßbereich und schließt mit Sicherheit aus, daß aus den Erythrozyten zusätzlich Natrium ausgewaschen wurde. In solch einem Fall wären niedrigere Werte ermittelt worden.

Es war erforderlich, Kalium und Natrium nur in gewaschenen Erythrozyten zu bestimmen, weil das Konzentrationsgefälle zwischen Erythrozyten und Plasma (Serum Na^+ 140 mval/l, Ery 7,8 mval/l, K^+ -Serum 4,0 mval/l) einen Unterschied von mehr als einer Zehnerpotenz ausmacht. Der kleinste Plasmaeinschluß hätte die Na^+ -Konzentration im Erythrozyten bereits erheblich verändert, im Gegensatz zur Chloridbestimmung, da Chlorid in Erythrozyten um 70 mval/l liegt. Bei Chlorid liegt der Unterschied nur in einer Größenordnung von 30% (Serum 100 mval/l, Ery. 70 mval/l), woraus sich bei der grundsätzlichen Annahme eines Plasmaeinschlußfehlers von 3%, der in dieser Größenordnung empirisch durch mehrere Versuchsanordnungen (s.S. 15) gesichert wurde, eine Korrektur von $-1,3$ mval/l Cl^- im Mittel ergibt. Da diese Korrektur noch innerhalb der Fehlermöglichkeit der Bestimmung liegt, sind in den entsprechenden Tabellen und Abbildungen sowie den daraus folgenden Auswertungen jeweils die unkorrigierten Werte angeführt, da diese nicht die endgültige Bewertung beeinträchtigen dürfte.

x) K^+ -Erythrozyten 88,0 mval/l

Eine isotonische Lösung von Cholin nitrat, welche außer zur Bestimmung der Kationen auch noch zur direkten Erfassung des Chlorid in den gewaschenen Erythrozyten geeignet gewesen wäre, wurde erprobt, führte aber zur Hämolyse. Ein Waschen mit Cholinhydrochlorid-lösung kam für die Chloridbestimmung wegen des Cl^- - gehaltes (155 mval) nicht in Frage. Die Chloridwerte erhöhen sich im Mittel unter einer solchen Behandlung von normalerweise 67,9 mval/l auf 85,2 mval/l in Erythrozyten.

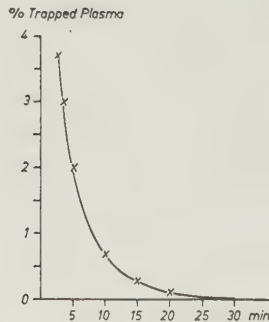


Abb. aus N.Kleine (in Erythrocytometric Methods and their Standardization, S. 32, S.Karger Basel 1964). In Übereinstimmung mit eigenen umfangreichen Untersuchungen (s.Text) stehen die Befunde Kleines, daß der Plasmaeinschluß bei ca. 4-minütiger Zentrifugaldauer von Blut bei 12000 g um 3% liegt.

ZUSAMMENFASSUNG I. TEIL (METHODIK)

Die ausführliche Schilderung des Analysenverfahrens ergibt grundsätzliche Abweichungen von den bisher bekannten Mineralbestimmungen in Erythrozyten. Die Nachprüfung der publizierten Wertangaben z.B. für Normalbereiche bei Gesunden in Erythrozyten ergab, daß die in der Literatur beschriebenen erheblichen Schwankungen, die z.B. für Natrium in Erythrozyten über 300% (min. 7,7 max. 24,1 mval/l) ausmachen können, in erster Linie Folge unzulänglicher chemisch-analytischer Bestimmungsverfahren darstellen. Als zuverlässig und reproduzierbar erwies sich allein die Anwendung eines Mikroliterverfahrens, welches systematisch in Abb. 1 dargestellt ist. Die größte Schwierigkeit dieses Verfahrens bestand darin, durch hochtourige Zentrifugalkraft, spezielle Methoden beim Abpipettieren und Waschen der Erythrozyten, wirklich gereinigtes und dicht gepacktes Erythrozytenmaterial für Mineralbestimmungen zu gewinnen. Die anderen beschriebenen Methoden erlauben keine saubere Trennung von Zelle und Plasma und führen zwangsläufig zur Verunreinigung durch Plasmaeinschluß bei Mineralanalysen in Erythrozyten.

II. TEIL

RESULTATE

Das von uns angewandte und zuvor eingehend beschriebene Mikroliterverfahren für Mineralbestimmungen von Erythrozyten wurde an einer Gruppe Gesunder im Vergleich zu Hypertonikern angewandt und nachfolgende Resultate erzielt. Grob schematisch ergibt sich folgende Aufteilung:

Tab. III (1-5) Untersuchungsergebnisse an Gesunden

(Mineralbestimmungen in Serum, Erythrozyten, Austauschgleichgewichtskonstanten) S.

Abb. 2-5 Untersuchungsergebnisse an Gesunden

(Statistische Verteilungen und Berechnungen nach Probittransformation der Mineralbestimmungen in Serum und Erythrozyten. K^+/Na^+ -Quotienten und Austauschgleichgewichtskonstanten)

Tab. IV (1-5) Untersuchungsergebnisse bei Hypertonikern

(wie in Tab. III) S.

Abb. 6 - 10 Untersuchungsergebnisse bei Hypertonikern

A. UNTERSUCHUNGEN AN GESUNDEN

Tab. III zeigt Untersuchungsergebnisse bei Gesunden

- 1.) Verhalten von Blutdruck und pH (Vollblut)
- 2.) Serumelektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-).
- 3.) Erythrozytenelektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-)
- 4.) Erythrozytenanionen ($Na^+ + K^+ - Cl^-$) Berechnung Überschuß der Alkal. über Chlorid)
- 5.) Na^+/K^+ -Verhältnisse in Serum und Erythrozyten (Austauschgleichgewichtskonstante)

Tab. III / 1-5 zeigt übersichtlich Wertangaben bei 36 Gesunden

Die Durchsicht von Tab. III (1-5) zeigt, daß auf den verschiedenen Seiten neben Blutdruckwerten in systematischer Reihenfolge die Ergebnisse der Mineralbestimmungen im Serum und in Erythrozyten aufgeführt sind.

Auch die vorliegenden Mineralbestimmungen wurden einheitlich nach dem von uns unter Methodik beschriebenen Mikroliterverfahren durchgeführt. Hierbei ergaben sich zusammenfassend für die Gesunden folgende Ergebnisse:

(36 Probanden):

Blutdruck: 120/75 mm Hg

pH (Vollblut): $7,37 \pm 0,12$

Serumelektrolyte:

Natrium mval/l: $143,1 \pm 3,8$

Kalium mval/l: $4,05 \pm 0,34$

Calcium mval/l: $4,95 \pm 0,40$

Chlorid mval/l: 102 ± 4

(Berechnungen nach früheren Bestimmungen)

Erythrozytenelektrolyte

Natrium mval/l: $7,85 \pm 2,30$

Kalium mval/l: $38,0 \pm 6,0$

Calcium mval/l: $0,26 \pm 0,018$

Chlorid mval/l: $67,9 \pm 4,5$

Erythrozytenanionen (Berechnung des Überschusses der Alkalien über Chlorid, mval/l)

$\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- = 12,5 \pm 5,3$

Die genannten Werte sind im Vergleich zu den späteren Resultaten bei Hypertonikern nochmals zusammenfassend in der Diskussion

in Tab. 10 übersichtlich dargestellt. Die gemessenen Werte ergeben Normalbereiche hinsichtlich von Blutdruck und pH (Vollblut) sowie für Natrium, Kalium und Calcium im Serum, wie sie uns auch aus der übrigen Literatur bekannt sind und stimmen mit diesen überein.

Wesentliche Abweichungen ergeben sich jedoch in Tab. III/ 3 (Erythrozytenelektrolyte) für den Normalbereich von Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid. Soweit sich nach Tab. 1 und 2 überhaupt ein repräsentierbarer Mittelwert für Natrium bei verschiedenen Autoren angeben läßt, liegen die von uns gemessenen Natriumwerte eindeutig im unteren Bereich von $7,85 \pm 2,30 \text{ mval Na}^+$. Bei Kalium sind verständlicherweise auf Grund des geringen Konzentrationsanteils im Plasma auch bei fehlerhafter Methodik durch Plasma-verunreinigung keine wesentlichen Abweichungen im Vergleich zur Literatur feststellbar. Die eigenen Werte betragen $88 \pm 6,0 \text{ mval Kalium}$. Vergleichswerte mit Angaben statistischer Signifikanz für Calcium wurden in der Literatur nicht gefunden, während die eigenen Berechnungen $0,26 \pm 0,018 \text{ mval für Calcium}$ ergaben.

Erläuterungen zu Tab. III und IV

Das zu späteren statistischen Aufarbeitungen herangezogene Material ist für die Gruppen Gesunde und Hypertoniker in den Tabellen III und IV dargestellt. Die erste Spalte der Tabelle enthält jeweils die ersten beiden Buchstaben des Familiennamens des Probanden, den ersten Buchstaben des Vornamens, das Geschlecht und das Geburtsdatum. Bei der Tabelle Hypertoniker ist weiterhin die Diagnose angeführt. Wenn bei den Hypertonikern gesichert war, daß es sich um essentielle oder symptomatische Hypertonie handelte, wurde dies vermerkt. Bei unklarer Genese wurde der Diagnose Hypertonie kein besonderer Vermerk hinzugefügt. (Im Fall Ha. K. konnte die zeitliche Reihenfolge nicht geklärt werden, es wurde daher vermerkt: "Hypertonie, chronische Nephritis"; im Fall Eb. H., wo die Grundkrankheit eine Leukämie war, wurde diese an erster Stelle in der Diagnose gegeben, die konsekutive leichte Hypertonie erfolgte erst an zweiter Stelle).

Tab. III , 1 (Varia) Gesunde, enthält in Spalte 2 den systolischen und diastolischen Blutdruck zum Zeitpunkt der Blutabnahme, in Spalte 3 den Vollblut-pH des venös entnommenen Blutes.

Tab. IV. 1 (Krankheitsbild) Hypertoniker enthält in Spalte 2 eine Zusammenfassung des Krankheitsbildes eines jeden Falles. In jenen Fällen, in denen eine Nierenfunktionsprobe anomale Werte lieferte, wurde dies vermerkt.

Tab. III , 2 und IV , 2 (Serumelektrolyte) Gesunde und Hypertoniker, enthält jeweils wieder in Spalte 1 die zur Zuordnung notwendigen Personalien, in Spalte 2 die Serumnatriumkonzentrationen in mval/l ; in Spalte 3 die Serumkaliumkonzentrationen in mval/l, in Spalte 4 die Serumcalciumkonzentrationen in mval/l; Tabelle Hypertoniker enthält ferner in Spalte 5 die Serumchloridkonzentration in mval/l. Bei Gesunden wurde die Serumchloridkonzentration nicht bestimmt, da über die Verteilung derselben gut übereinstimmende Literaturangaben vorliegen, die auch eigenen Reihenuntersuchungen entsprechen.

Tab. III , 3 und IV , 3 (Erythrozytenelektrolyte) Gesunde und Hypertoniker enthält wiederum in Spalte 1 die Personalangaben, in Spalte 2 die Erythrozytennatriumkonzentration in mval/l, in Spalte 3 Erythrozytenkaliumkonzentration in mval/l, in Spalte 4 die Erythrozytencalciumkonzentration in mval/l und in Spalte 5 die Erythrozytenchloridkonzentration in mval/l.

Für die spätere Auswertung war es von Nutzen, den Überschuß der einwertigen Erythrozytenkationen über das Chlorid darzustellen. Dies geschieht in Tab. III, 4, Gesunde und Tab. IV, 4, Hypertoniker (^{x1}, in Spalte 2; in Spalte 1 jeweils wieder die Personaldaten.

Das Verhältnis von Kalium zu Natrium im Serum und Erythrozyten, wie auch die Austauschgleichgewichtskonstante des Austauschvorganges des intraerythrozytären Kaliums gegen Serumnatrium sind in den Spalten 2, 3 und 4 der Tabelle III, 5 Gesunde und IV, 5 Hypertoniker (^{x2}) angeführt und werden später nach Auswertung diskutiert werden.

Die Durchsicht von Tab. III (1-5) zeigt, daß auf den verschiedenen Seiten neben Blutdruckwerten in systematischer Reihenfolge die Ergebnisse der Mineralbestimmungen im Serum und in Erythrozyten aufgeführt sind. Auch die vorliegenden Mineralbestimmungen wurden einheitlich nach den von uns unter Methodik beschriebenen Mikroliterverfahren durchgeführt. Hierbei ergaben sich

^{x1}) Erythrozytenanionen schematisch : Überschuß an Alkalien über Chlorid.

^{x2}) Kalium-Natrium-Verhältnisse in Serum und Erythrozyten:
Austauschgleichgewichtskonstante der Reaktion

$$\text{Na}_{\text{ser}} + \text{K}_{\text{ery}} \rightleftharpoons \text{Na}_{\text{ery}} + \text{K}_{\text{ser}}$$

Zusammenfassend für die Gesunden folgende Ergebnisse
(nur zum Teil in Tab. III dargestellt)

(36 Probanden)

Blutdruck: 120/75 mm Hg

pH (Vollblut): $7,37 \pm 0,12$

Serumelektrolyte:

Natrium mval/l:	$143,1 \pm 3,8$
Kalium mval/l:	$4,05 \pm 0,34$
Calcium mval/l:	$4,95 \pm 0,40$
Magnesium mval/l:	$1,48 \pm 0,16$ (x 2)
Chlorid mval/l:	$1,02 \pm 4$

(Berechnungen nach früheren Bestimmungen^x)

Erythrozytenelektrolyte:

Natrium mval/l:	$7,85 \pm 2,30$
Kalium mval/l:	$88,0 \pm 6,0$
Calcium mval/l:	$0,26 \pm 0,018$
Magnesium mval/l:	$3,70 \pm 0,26$
Chlorid mval/l:	$67,9 \pm 4,5$

Erythrozytenanionen (Berechnung des Überschusses der Alkalien über Chlorid, mval/l)

$\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- = 12,5 \pm 5,3$

x) Literatur: Holtmeier, H.J.: Med.Klin. 59, 1392 (1964)
v. Klein-Wisenberg, A., in: "Therapie des Bluthochdrucks"
Verlag für Gesamtmedizin, Berlin, Freiburg 1964

x 2) Mg⁺⁺ nicht tabellarisch dargestellt

TABELLE III

GESUNDE

1 Varia

Proband	RR	Venblut pi (venös)
Lü., R. ♀ 07.10.39	120/70	7,35
La., R. ♂ 19.07.39	120/80	7,36
Ec., D. ♂ 06.07.35	140/80	7,40
Ho., H-J. ♂ 23.10.27	135/80	7,36
Ge., D. ♀ 00.00.38	110/60	7,34
Sp., W. ♂ 04.10.39	130/70	7,40
Sp., W. ♂ 04.10.39	130/70	7,36
Be., W. ♂ 29.10.29	120/70	7,36
Tu., A. ♂ 00.00.41	120/70	7,38
Kl., A. ♂ 30.07.29	115/85	7,38
Go., E. ♀ 15.04.37	120/70	7,37

Proband	RR	Vollblut. pH (venös)
Bi., G. ♀ 18.01.39	110/60	7,36
Ma., F. ♂ 05.07.36	125/80	7,34
Ma., E. ♀ 31.01.33	120/70	7,36
Wi., L. ♂ 17.05.36	130/80	7,38
Sch., R. ♂ 00.00.41	120/80	7,41
Ke., D. ♂ 11.04.40	120/80	7,33
Cu., A. ♂ 03.06.37	130/75	7,34
Ue., E. ♀ 20.01.45	125/80	7,39
Am., F. ♂ 18.07.38	115/65	7,33
Ec., W. ♂ 01.05.32	120/75	7,39
To., M. ♀ 31.12.37	100/80	7,38
Bo., F. ♀ 04.08.40	120/80	7,34
Li., N. ♂ 10.08.38	120/70	7,46

Proband	RR	Vollblut pH (venös)
Hü., N. ♀ 14.05.39	110/60	7,38
Ba., N. ♂ 05.04.36	120/80	7,39
Ha., N. ♀ 21.03.42	110/70	7,3:
We., N. ♂ 28.03.36	120/80	7,3-
Ah., N. ♀ 10.04.32	120/70	7,35
Bl., N. ♀ 04.01.40	130/70	7,35
Sch., M. ♀ 22.03.43	120/70	7,35
Si., N. ♂ 28.03.32	140/70	7,36
Eh., N. ♀ 00.00.37	120/70	7,38
Pu., N. ♂ 00.00.37	120/70	—
Br., N. ♂ 00.00.37	110/70	—
Ap., N. ♂ 07.04.34	120/75	—
Ho., K. ♀ 00.00.41	120/80	—

TABELLE III

GESUNDE

2 Serumelektrolyte (Konzentrationen in mval/l)

Proband	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ⁺⁺]
Lü., R. ♀	149	3,4	5,2
07.10.39	149	3,4	5,2
La., R. ♂	147	3,4	5,8
19.07.39	148	3,5	5,9
Ec., D. ♂	138	3,9	4,7
06.07.35	138	4,1	4,7
Ho., H-J. ♂	132	4,0	4,5
23.10.27	132	4,1	4,5
Ge., D. ♀	141	3,8	4,5
00.00.38	139	3,6	4,5
Sp., W. ♂	140	4,2	5,0
04.10.39	143	4,3	4,8
Sp., W. ♂	139	3,5	5,0
04.10.39	139	3,5	4,7
Be., W. ♂	140	4,1	4,8
29.10.29	143	4,4	4,5
Tu., A. ♂	143	4,2	5,3
00.00.41	143	4,4	5,5
Kl., A. ♂	139	3,5	4,8
30.07.29	141	3,5	5,0
Go., E. ♀	143	3,4	4,5
15.04.37	145	3,5	5,0

Proband	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ⁺⁺]
Bi., G. ♀	136	3, 8	4, 7
18. 01. 39	138	3, 9	4, 9
Ma., F. ♂	138	3, 8	4, 4
05. 07. 36	140	4, 0	4, 6
Ma., E. ♀	140	4, 0	4, 6
31. 01. 33	142	4, 0	4, 4
Wi., L. ♂	143	4, 1	4, 5
17. 05. 36	145	4, 1	4, 5
Sch., R. ♂	147	4, 5	4, 5
00. 00. 41	147	4, 5	4, 5
Ke., D. ♂	142	4, 2	4, 4
11. 04. 40	144	4, 2	4, 4
Cu., A. ♂	142	3, 8	5, 2
03. 06. 37	142	3, 8	5, 1
Ue., E. ♀	145	4, 4	5, 6
20. 01. 45	145	4, 4	5, 6
Am., F. ♂	143	4, 4	5, 4
18. 07. 38	143	4, 4	5, 4
Ec., W. ♂	143	4, 7	5, 2
01. 05. 32	142	4, 7	5, 2
To., M. ♀	143	3, 8	5, 3
31. 12. 37	143	3, 8	5, 2
Bo., F. ♀	142	4, 1	5, 3
04. 08. 40	142	4, 2	5, 3
Li., N. ♂	139	4, 0	4, 8
10. 08. 38	140	4, 0	4, 8

Proband	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ⁺⁺]
Hü., N. ♀	142	3,9	4,7
14.05.39	142	3,9	4,7
Ba., N. ♂	149	4,1	5,2
05.04.36	149	4,1	5,2
Ha., N. ♀	140	4,2	4,8
21.03.42	140	4,2	4,8
We., N. ♂	148	3,8	4,8
28.03.36	148	3,7	4,8
Ah., N. ♀	143	3,7	5,0
10.04.32	145	3,7	5,0
Bl., N. ♀	146	3,9	5,4
04.01.40	146	3,9	5,4
Sch., M. ♀	145	4,4	5,3
22.03.43	143	4,5	5,2
Si., N. ♂	143	4,8	5,7
28.03.32	143	4,8	5,7
Eh., N. ♀	146	4,6	5,6
00.00.37	146	4,5	5,1
Pu., N. ♂	150	4,4	4,9
00.00.37	150	4,4	5,1
Br., N. ♂	144	4,0	4,9
00.00.37	143	3,9	4,9
Ap., N. ♂	145	4,0	4,7
07.04.34	148	4,1	4,7
Ho., K. ♀	149	4,3	4,9
00.00.41	149	4,3	4,9

TABELLE III

GESUNDE

3 Erythrozytenelektrolyte (Konzentrationen in mval/l)

Proband	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ⁺⁺]	[Cl ⁻]
Lü., R. ♀	7,2	92	0,1	86,0
07.10.39	6,9	92	0,1	88,9
La., R. ♂	9,0	88	0,2	84,7
19.07.39	9,0	85	0,2	90,0
Ec., D. ♂	8,2	76	0,5	78,1
06.07.35	8,2	76	0,8	78,1
Ho., H-J. ♂	7,9	85	0,4	83,3
23.10.27	7,7	83	0,4	82,0
Ge., D. ♀	7,5	82	0,1	83,3
00.00.38	7,2	82	0,2	83,3
Sp., W. ♂	10,5	81	0,5	81,5
04.10.39	10,2	82	0,4	81,5
Sp., W. ♂	10,0	84	0,6	81,5
04.10.39	10,0	86	0,5	86,9
Be., W. ♂	10,6	83	0,6	89,6
29.10.29	10,2	85	0,6	89,6
Tu., A. ♂	13,2	92	0,6	89,6
00.00.41	13,2	92	0,6	88,3
Kl., A. ♂	8,5	90	0,4	88,4
30.07.29	5,2	91	0,4	87,0
Go., E. ♀	6,9	99	0,5	91,0
15.04.37	6,9	99	0,5	87,0

Proband	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ⁺⁺]	[Cl ⁻]
Bi., G. ♀	6,9	95	0,6	87,0
18.01.39	6,3	98	0,4	84,3
Ma., F. ♂	13,5	76	0,5	92,4
05.07.36	14,1	80	0,4	89,7
Ma., E. ♀	5,7	93	0,2	85,0
31.01.33	5,7	93	0,2	84,3
Wi., L. ♂	8,5	87	0,3	84,3
17.05.36	8,5	88	0,2	84,3
Sch., R. ♂	9,0	99	0,2	89,6
00.00.41	9,3	100	0,2	89,6
Ke., D. ♂	9,6	86	0,2	92,0
11.04.40	9,6	88	0,2	92,2
Cu., A. ♂	6,6	93	0,05	92,4
03.06.37	6,6	93	0,05	92,4
Ue., E. ♀	8,4	89	0,1	84,3
20.01.45	8,4	89	0,1	84,3
Am., F. ♂	7,2	88	0,1	88,3
18.07.38	7,3	87	0,1	83,3
Ec., W. ♂	10,8	91	0,1	90,4
01.05.32	11,1	91	0,05	90,4
To., M. ♀	8,7	96	0,1	86,0
31.12.37	9,0	96	0,1	86,0
Bo., F. ♀	9,0	85	0,05	84,5
04.08.40	8,8	85	0,05	84,5
Li., N. ♂	11,2	86	0,1	86,0
10.08.38	11,2	86	0,05	86,0

Proband		[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ⁺⁺]	[Cl ⁻]
Hü., N.	♀	8,4	98	0,15	88,5
14.05.39		8,4	98	0,1	88,5
Ba., N.	♂	8,4	98	0,2	84,6
05.04.36		8,4	98	0,2	84,6
Ha., N.	♀	7,3	98	0,3	86,0
21.03.42		7,3	98	0,2	86,0
We., N.	♂	7,5	90	0,15	87,2
28.03.36		7,5	90	0,1	87,2
Ah., N.	♀	7,3	103	0,2	91,0
10.04.32		7,2	104	0,2	91,0
Bl., N.	♀	7,5	93	0,2	74,3
04.01.40		7,2	94	0,1	76,0
Sch., M.	♀	8,8	89	0,1	80,3
22.03.43		8,8	89	0,1	80,3
Si., N.	♂	7,2	86	0,15	80,0
28.03.32		7,2	86	0,1	80,3
Eh., N.	♀	9,3	84	0,1	78,5
00.00.37		9,6	84	0,1	78,0
Pu., N.	♂	10,9	81	0,3	87,3
00.00.37		10,9	81	0,3	86,0
Br., N.	♂	9,9	93	0,4	86,5
00.00.37		9,9	92	0,3	86,0
Ap., N.	♂	12,6	81	0,3	88,5
07.04.34		12,6	81	0,3	88,5
Ho., K.	♀	6,9	91	0,3	80,0
00.00.41		6,9	91	0,2	80,3

TABELLE III

GESUNDE

4 Erythrozytenanionen, schematisch: Überschuß der Alkalien über Chlorid (Konzentrationen in mval/l)

Proband	$[\text{Na}^+]_{\text{ery}} + [\text{K}^+]_{\text{ery}} - [\text{Cl}^-]_{\text{ery}}$
Lü., R. ♀	13,2
07.10.39	10,0
La., R. ♂	12,3
19.07.39	4,0
Ec., D. ♂	6,1
06.07.35	6,1
Ho., H-J. ♂	9,6
23.10.27	8,7
Ge., D. ♀	6,2
00.00.38	5,9
Sp., W. ♂	10,0
04.10.39	10,7
Sp., W. ♂	12,5
04.10.39	9,1
Be., W. ♂	4,0
29.10.29	5,6
Tu., A. ♂	15,6
00.00.41	16,9
Kl., A. ♂	10,1
30.07.29	9,2
Go., E. ♀	14,9
15.04.37	18,9

Proband	$[\text{Na}^+]_{\text{ery}} + [\text{K}^+]_{\text{ery}} - [\text{Cl}^-]_{\text{ery}}$
Bi., G. ♀	14,9
18.01.39	20,0
Ma., F. ♂	-2,9
05.07.36	4,4
Ma., E. ♀	13,7
31.01.33	14,4
Wi., L. ♂	11,2
17.05.36	12,2
Sch., R. ♂	18,4
00.00.41	19,7
Ke., D. ♂	3,6
11.04.40	5,4
Cu., A. ♂	7,2
03.06.37	7,2
Ue., E. ♀	13,1
20.01.45	13,1
Am., F. ♂	6,9
18.07.38	11,0
Ec., W. ♂	11,4
01.05.32	11,7
To., M. ♀	18,7
31.12.37	19,0
Bo., F. ♀	9,5
04.08.40	9,3
Li., N. ♂	11,2
10.08.38	11,2

Proband	$[\text{Na}^+]_{\text{ery}} + [\text{K}^+]_{\text{ery}} - [\text{Cl}^-]_{\text{ery}}$
Hü., N. ♀	17,9
14.05.39	17,9
Ba., N. ♂	21,8
05.04.36	21,8
Ha., N. ♀	19,3
21.03.42	19,3
We., N. ♂	10,3
28.03.36	10,3
Ah., N. ♀	19,3
10.04.32	20,2
Bl., N. ♀	26,2
04.01.40	25,2
Sch., M. ♀	17,5
22.03.43	17,5
Ši., N. ♂	13,2
28.03.32	12,9
Eh., N. ♀	14,8
00.00.37	15,6
Pu., N. ♂	4,6
00.00.37	5,9
Br., N. ♂	16,4
00.00.37	15,9
Ap., N. ♂	5,1
07.04.34	5,1
Ho., K. ♀	17,9
00.00.41	17,6

5 Kalium- Natrium- Verhältnisse in Serum und Erythrozyten; Austauschgleichgewichtskonstante der Reaktion: $\text{Na}^+_{\text{ser}} + \text{K}^+_{\text{ery}} \rightleftharpoons \text{Na}^+_{\text{ery}} + \text{K}^+_{\text{ser}}$

Proband	$\frac{[\text{K}^+]_{\text{ser}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ser}}} \times 10^3$	$\frac{[\text{K}^+]_{\text{ery}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ery}}}$	$\frac{[\text{K}^+]_{\text{ser}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ser}}} \times \left(\frac{[\text{K}^+]_{\text{ery}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ery}}} \right)^{-1} \times 10^3$
Lü., R. ♀	2,28	12,8	1,78
07.10.39	2,28	13,3	1,71
La., R. ♂	2,31	9,8	2,56
19.07.39	2,36	9,4	2,51
Ec., D. ♂	2,82	9,3	3,01
06.07.35	2,97	9,3	3,20
Ho., H-J. ♂	3,03	10,8	2,80
23.10.27	3,10	10,8	2,87
Ge., D. ♀	2,70	10,9	2,48
00.00.38	2,59	11,4	2,27
Sp., W. ♂	3,00	7,7	3,90
04.10.39	3,00	8,0	3,72
Sp., W. ♂	2,52	8,4	3,00
04.10.39	2,52	8,6	2,77
Be., W. ♂	2,92	7,8	3,74
29.10.29	3,08	8,3	3,71
Tu., A. ♂	2,94	7,0	4,20
00.00.41	3,08	7,0	4,40
Kl., A. ♂	2,51	10,6	2,37
30.07.29	2,48	17,5	1,42
Go., E. ♀	2,38	14,3	1,66
15.04.37	2,41	14,3	1,68

Proband		$\frac{[K^+]_{ser}}{[Na^+]_{ser}} \times 10^2$	$\frac{[K^+]_{ery}}{[Na^+]_{ery}}$	$\frac{[K^+]_{ser}}{[Na^+]_{ser}} \times \left(\frac{[K^+]_{ery}}{[Na^+]_{ery}} \right)^{-1} \times 10^3$
Bi., G.	♀	2,79	13,8	2,02
18.01.39		2,82	15,6	1,81
Ma., F.	♂	2,75	5,6	4,91
05.07.36		2,86	5,7	5,02
Ma., E.	♀	2,86	16,3	1,75
31.01.33		2,82	16,3	1,73
Wi., L.	♂	2,87	10,2	2,81
17.05.36		2,82	10,3	2,74
Sch., R.	♂	3,06	11,0	2,78
00.00.41		3,06	10,8	2,83
Ke., D.	♂	2,96	9,0	3,28
11.04.40		2,92	9,2	3,18
Cu., A.	♂	2,68	14,1	1,90
03.06.37		2,68	14,1	1,90
Ue., E.	♀	3,04	10,6	2,86
20.01.45		3,04	10,6	2,86
Am., F.	♂	3,08	12,2	2,52
18.07.38		3,08	11,9	2,58
Ec., W.	♂	3,28	8,4	3,90
01.05.32		3,31	8,2	4,04
To., M.	♀	2,66	11,0	2,42
31.12.37		2,66	10,7	2,48
Bo., F.	♀	2,89	9,4	3,07
04.08.40		2,96	9,7	3,02
Li., N.	♂	2,88	7,7	3,74
10.08.38		2,86	7,7	3,72

Proband	$\frac{[K^+]_{ser}}{[Na^+]_{ser}} \times 10^2$	$\frac{[K^+]_{ery}}{[Na^+]_{ery}}$	$\frac{[K^+]_{ser}}{[Na^+]_{ser}} \times \left(\frac{[K^+]_{ery}}{[Na^+]_{ery}}\right)^{-1} \times 10^3$
Hü., N. ♀	2,74	11,7	2,34
14.05.39	2,74	11,7	2,34
Ba., N. ♂	2,75	11,7	2,35
05.04.36	2,75	11,7	2,35
Ha., N. ♀	3,00	13,4	2,24
21.03.42	3,00	13,4	2,24
We., N. ♂	2,56	12,0	2,14
28.03.36	2,50	12,0	2,08
Ah., N. ♀	2,59	14,1	1,84
10.04.32	2,55	14,5	1,76
Bl., N. ♀	2,67	12,4	2,15
04.01.40	2,67	13,1	2,04
Sch., M. ♀	3,04	10,1	3,00
22.03.43	3,14	10,1	3,10
Si., N. ♂	3,36	11,9	2,82
28.03.32	3,36	11,9	2,82
Eh., N. ♀	3,16	9,0	3,52
00.00.37	3,08	8,8	3,50
Pu., N. ♂	2,94	7,4	3,97
00.00.37	2,94	7,4	3,97
Br., N. ♂	2,78	9,4	2,96
00.00.37	2,72	9,3	2,92
Ap., N. ♂	2,76	6,4	4,31
07.04.34	2,77	6,4	4,33
Ho., K. ♀	2,88	13,2	2,18
00.00.41	2,88	13,2	2,18

Nachdem auf den Seiten 26 bis 40 eingehend die Befunde am Gesunden tabellarisch (Tab. III, 1-5) dargestellt sind, zeigen die Seiten 43 bis 52 die Abb. 2 bis 5, welche nochmals an Hand statistischer Berechnungen auf die erhobenen Einzelbefunde eingehen.

Abb. 2 gibt die Elektrolytbestimmungen von Natrium, Kalium sowie den Kalium-Natriumquotienten im Serum Gesunder an Hand der Gauß'schen Verteilungskurve wider. Im unteren Teil der Abbildung sind Befunde an Hand der Probittransformation dargestellt.

Aus den Abbildungen ist die jeweilige Klassenbreite und die Häufigkeitsverteilung im oberen Teil der Abbildungen zu ersehen, zusammen mit dem Mittelwert und der Standardabweichung der entsprechenden Gaußkurve, im unteren Teil der in Histogrammform dargestellten Ergebnisse erscheinen noch einmal schematisch Mittelwert und Streubereich $\pm s \pm 2s$ (= Standardabweichung, schwarze liegende Balken). Im unteren Teil der Abbildungen sind dieselben Verhältnisse nach Probittransformation dargestellt, die eingetragene Gerade ist nach Mittelwert- und Standardabweichung, wie sie unmittelbar aus den Ergebnissen folgen, errechnet und gezeichnet; die Güte der Anpassung ist ein Maß für die Annäherung an eine Gauß-Verteilung^{x)}

x) Im Ordinaten ist die Anzahl der Bestimmungen dargestellt; auf der Abszisse die Konzentrationen in mval/l. Unter der Probittransformation finden sich in den Ordinaten ($\Sigma \%$) die Prozente der Häufigkeits-Addierung; in der Abszisse die Konzentrationen in mval/l. Die leicht ausgezogene Linie entspricht einem Wert von 50% der Probittransformation und die Linie (von oben und unten) ein Sigma 1 des Streubereiches.

Natrium

Mittelwert und Streubereiche Gesunder betragen für Natrium : $143,1 \pm 3,8$ mval/l. Die Verteilung ist , aufgezeigt an der Gauß'schen Verteilungskurve nicht symmetrisch , sondern asymmetrisch leicht nach links verschoben, so daß mehr Werte im höheren Meßbereich liegen. Die Gauß'sche Verteilungskurve zeigt für Natrium, daß die Mehrzahl der Werte im Bereich um $143,1 \pm 3,8$ mval/l konzentriert liegen. Unter der Gauß'schen Verteilungskurve befindet sich die Darstellung nach dem Probittransformationsverfahren. Die Kontrolle der eigenen Befunde mittels des Probitverfahrens ergibt, daß die gemessenen Werte in unmittelbarer Nähe der zu erwartenden Verteilung liegen.

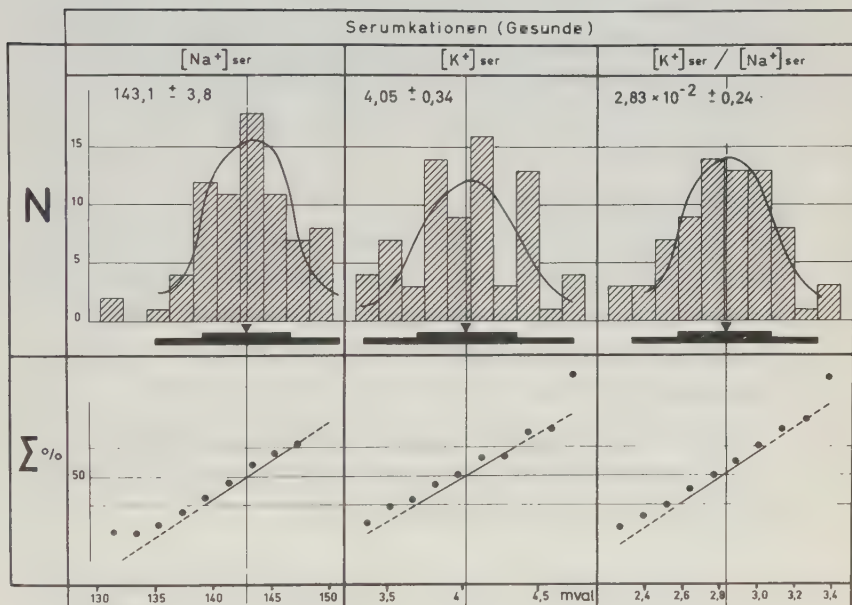
Kalium

Abb. 2 zeigt an Hand der Gauß'schen Verteilungskurve das Vorkommen von Kalium im Serum Gesunder mit einem Mittelwert und Streubereich von $4,05 \pm 0,34$ mval/l. Im Vergleich zu Natrium ist die Verteilungskurve flacher und symmetrisch . Auch hier entspricht die empirische Gerade der Probitgeraden und zeigt keine wesentlichen Abweichungen.

K^{+}_{ser}/Na^{+}_{ser} - Quotient (Serum)

Der K^{+}/Na^{+} -Quotient wurde berechnet, um ihn mit dem entsprechenden K^{+}/Na^{+} -Quotienten in Erythrozyten (Abb. 3) vergleichen bzw. um mittels beider Quotienten den Na^{+}/K^{+} -Austausch zwischen Serum und Erythrozyten zu berechnen (Abb. 5 und Tab. III, 5) und die entsprechenden thermodynamischen Membranphänomene studieren zu können.

Abb. 2



Verteilung der Serumkationenengehalte bei Gesunden
nach Tabelle III,2

oben : Histogramm-Darstellung

unten: Darstellung nach Probit-Transformation

Man beachte die angedeuteten Parameter: Mittelwert,
1s-Streubereich (liegende, schwarz
ausgezogene Balken).

Da der Kaliumgehalt im Serum wesentlich geringer als der Natriumgehalt ist (Serum: ca. 4 mval/l K^+ , 143 mval/l Na^+) mußte aus rechnerischen Erwägungen der Kaliumgehalt mit 100 multipliziert werden. Mittelwert und Streubereich des K^+/Na^+ -Quotienten betragen: $2,83 \times 10^{-2} \pm 0,24$ (d.h. $0,0283 \pm 0,000024$). Die Verteilung auf der Gauß'schen Kurve ist symmetrisch.

Zusammenfassung (Abb. 2)

Für Na^+ und K^+ im Serum sowie für den Quotienten K^+/Na^+ ergibt sich eine sog. "lognormale Verteilung" mit geringen Schwankungsbreiten. Diese Verteilungen können auch statistisch (nach Probittransformatiionsdarstellung berechnet) als linear interpretiert werden.

Die Mittelwerte entsprechen den bekannten Angaben aus der Literatur und beweisen, daß die von uns angewandte Mikrolitermethode verläßliche Werte ergibt.

Abb. 3 und 4 demonstrieren die Ergebnisse der Elektrolytbestimmungen von Kalium, Natrium und Chlorid sowie den Kalium/Natrium-Quotient im Erythrozyten Gesunder sowie das Verhältnis $Na^+ + K^+ - Cl^-$.

Der Kaliumgehalt zeigt eine symmetrische Normalverteilung durch eine lognormale Gaußkurve. Mittelwerte im Streubereich betragen: 88 ± 6 mval/l. Die empirisch gewonnene Gerade (Punkte) entspricht der Probitgeraden.

Natrium

Die Natriumkonzentration mußte in Abb. 3 und Abb. 4 nach zwei verschiedenen Verteilungen dargestellt werden und zwar in linearer normaler Verteilung in Abb. 4 (wie dies auch in Abb. 2 für Na^+ , K^+ im Serum und K^+ in Erythrozyten in Abb. 3 geschah) und in logarithmischer Verteilung, welche in Abb. 3 dargestellt ist.

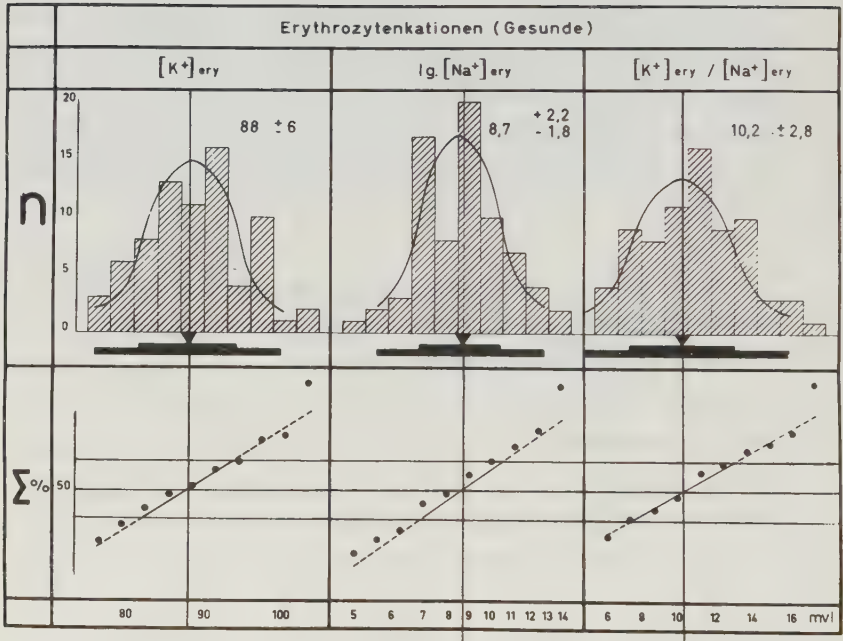
Die rechts schief asymmetrische Verteilung der intraerythrozytären Natriumgehalte legt nahe, zu prüfen ob in diesem Fall, wie vielfach in der Natur, eine logarithmisch-normale Verteilung vorliegen könnte. Diese Vermutung wird durch die bessere Anpassung mittels logarithmischer Darstellung, welche in Abb. 3 gezeigt ist, bestätigt. (Der im Vergleich zu den anderen Ionen sehr geringe intraerythrozytäre Natriumgehalt läßt eine solche Verteilung am ehesten erkennen.)

Die logarithmische Natriumgehalt-Verteilung zeigt eine befriedigende symmetrische enge Gauß-Kurve. Mittelwert und Streubereich betragen $8,7 \pm 2,2 - 1,8$ mval/l. Auch die empirische Probit-Gerade stimmt mit dem angepaßten Probit überein.

Quotient K^+/Na^+

Die Verteilung des K^+/Na^+ -Quotienten zeigt eine symmetrische Gauß-Kurve und eine homogene Verteilung der Werte. Es besteht Übereinstimmung der empirischen Geraden (unsere Werte) mit der angepaßten Probitgeraden.

Abb. 3



Verteilung der Erythrozytenkationen bei Gesunden
nach Tabelle III,3 und III,5

oben : Histogramm-Darstellung

unten: Darstellung nach Probit-Transformation

Man beachte die logarithmische Verzerrung der Konzentrationsachse bei Na_{ery} (der Kalium- Natrium-Konzentrationsquotient ist dimensionslos; die Dimensionsangabe mmol/l möge nur auf die Darstellungen der beiden ersten Spalten bezogen werden).

(Darstellung von K=linear; von Na=logarithmisch; s.Text)

Zusammenfassend (Abb. 3) ergibt sich, daß der

- intraerythrozytäre Kaliumgehalt, Mittelwert und Streubereich (und in einer Normalverteilung für unsere gesunden Probanden) : $88,0 \pm 6,0$
- intraerythrozytäre Natriumgehalt, Mittelwert und Streubereich $8,7 \pm 2,2 \pm 1,8$ (in einer "logarithmischen transformierten Normalverteilung")
- intraerythrozytären K^+/Na^+ -Quotient, Mittelwert und Streubereich $10,2 \pm 2,8$ (in einer Normalverteilung) beträgt.

Abb. 4 zeigt im Vergleich zu Abb. 3 die Elektrolytbestimmungen von Na^+ und Chlorid in Erythrozyten Gesunder.

Natrium:

Die Verteilung ist nach rechts asymmetrisch verschoben in einer etwas verbreiterten Glockenform. Mittelwert und Streubereich betragen $7,85 \pm 2,3$ mval/l. Die Darstellung nach Probittransformation zeigt, daß die niedrigen Werte, die unter dem Mittelwert liegen (Probanden mit ungefähr 5-6 mval/l intraerythrozytärem Natrium) entsprechend der asymmetrischen Verteilung auch unter der Probitgeraden liegen. Aber die übrigen Werte, welche im Mittelwertbereich oder höher liegen, entsprechen der empirischen Geraden

Chlorid

Die Verteilung für Chlorid ist asymmetrisch und im Gegensatz zum Natrium nach links verschoben bei Verbreiterung der Gauß'schen Glockenform. Mittelwert und Streubereich betragen $67,9 \pm 4,5$ mval/l. Nach dem Probittransformationsverfahren kann man sehen, daß die kleineren Werte im Gegensatz zum Natrium, unter dem Mittelwert liegen (Probanden mit ca. 55 bis 63 mval intraerythrozytärem Chloridgehalt). Entsprechend der asymmetrischen Verteilung liegen die empirischen Werte oberhalb der berechneten Probit-Geraden. Die Werte im Mittelwertbereich oder über dem Mittelwert stimmen mit der angepaßten Probitgeraden überein.

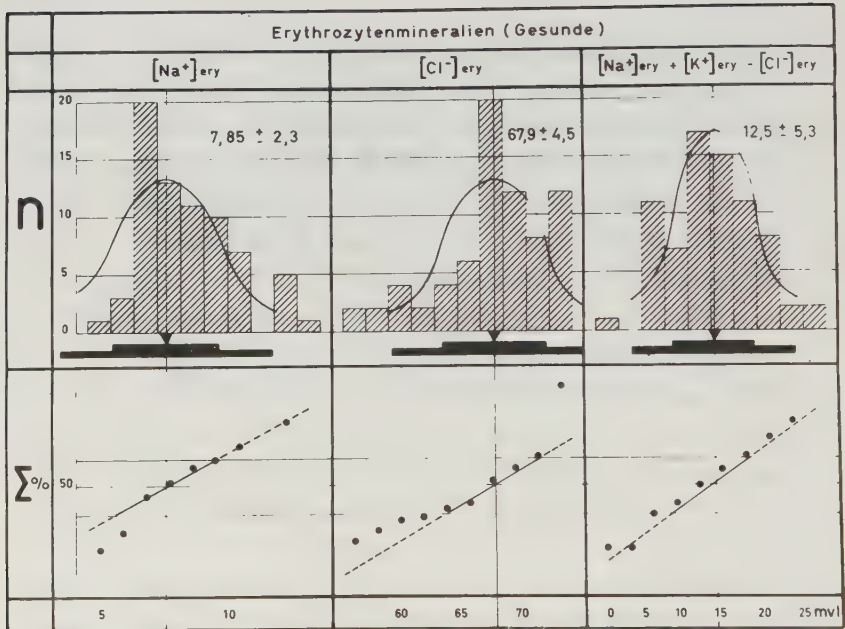
Überschuß der Alkalien über Chlorid

In Spalte 3 von Abb. 4 wurde das Verhältnis von Alkalienüberschuß über Chlorid durch Addition der 2 wichtigsten intraerythrozytären Kationen $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ mittels Subtraktion des größten intraerythrozytären Anions (Chlorid) dargestellt. Es ergibt sich als Meßgröße der außer Chlorid in erythrozytär vorhandenen Anionen Hämoglobin und Bicarbonat. Mittelwert und Streubereich des Rest-Anionenanteils betragen: $12,5 + 5,3$ mval/l. Man kann eine Normalverteilung mit einer engen Gauß-Kurve beobachten. Da in dieser Berechnung der Kationengehalt von Ca^{++} (mit ca. $0,2$ mval/l) Mg^{++} (mit $3,8$ mval/l) nicht enthalten ist, dürfte sich der Restanionenanteil noch etwas erhöhen. er beträgt aber mindestens $12,5 + 5,3$ mval/l. Nach der Probittransformation sieht man, daß die empirische Kurve mit der Probitgeraden in befriedigender Weise übereinstimmt.

Der Chloridgehalt des Erythrozyten liegt wie bereits erläutert im Gegensatz zu den Alkalikationen, in ähnlicher Größenordnung wie im Serum. Würde man auf Plasmaeinschluß korrigieren, was hier nicht geschehen ist, so bleiben die Verhältnisse qualitativ gleich. Die anzubringende Korrektur betrüge etwa $-1,3 \text{ mval/l}$ eine Größenordnung innerhalb der Fehlergrenze (s.S 15 ff)

Man ersieht, daß bei linearer Auftragung des Konzentrationsmaßes auf der Abszisse die Verteilung für Erythrozytennatrium und Erythrozytenchlorid schief asymmetrisch sind; und zwar für Natrium rechts schief und für Chlorid links schief verteilt. Es konnte eine gegenseitige Interdependenz vermutet werden, und in der Tat zeigt Abb. 4, daß bei Auftragung der Verteilungssumme von intraerythrozytärem Natrium plus intraerythrozytärem Kalium minus intraerythrozytärem Chlorid - eine Meßgröße, welche ganz grob der Summe der außer Chlorid intraerythrozytär vorhandenen Anionen, also Hämoglobin und Bicarbonat entsprechen dürfte - eine der Gaußverteilung sich besser annähernde Verteilung. Es ist jedenfalls wahrscheinlich, daß die Schwankungen des intraerythrozytären Bicarbonatgehaltes in vitro, also nach Durchlaufen der hier geschilderten Analysenprozedur durch langsame Bicarbonatabgabe aus den Erythrozyten ein größeres Ausmaß annehmen. (Da nicht anerob gearbeitet wurde, soll diese Beobachtung zunächst nicht weiter interpretiert werden).

Abb. 4



Verteilung der Erythrozytenmineralien bei Gesunden nach
Tabelle III, 3 und III, 4

oben: Histogramm-Darstellung

unten: Darstellung nach Probit-Transformation

Der rechts schiefen Verteilung der intraerythrozytären Natriumkonzentration (Spalte 1) wird die lognormale Darstellung besser gerecht (vgl. Abb. 3); die Verteilung der Chloridkonzentration links schief (Spalte 2). Beide kompensieren sich, zusammen mit der Kaliumverteilung, zu einer symmetrischen Verteilung (Spalte 3). Die Schraffur dient nur zur Verdeutlichung.

Zusammenfassend (Abb. 4) ergibt sich, daß der

- intraerythrozytäre Natriumgehalt, Mittelwert und Streubereich $7,85 \pm 2,3$ (in linearer Normalverteilung) mval/l
- intraerythrozytäre Chloridgehalt, Mittelwert und Streubereich $67,9 \pm 4,5$ (in linearer Normalverteilung) mval/l
- intraerythrozytäre - außer Chlorid - vorhandenen Anionen (oder Überschuß von Kationen über Anionen), Mittelwert und Streubereich $12,5 \pm 5,3$ (in linearer Normalverteilung) mval/l

beträgt.

Abb. 5 zeigt den Na^+/K^+ -Austausch zwischen Serum und Erythrozyten. Bei Zusammenstellung und Berechnung beider Quotienten K^+/Na^+ im Serum (s. Abb. 2) und K^+/Na^+ im Erythrozyten (s. Abb. 3 und Tab. III, 5) wurde das Austauschgleichgewicht

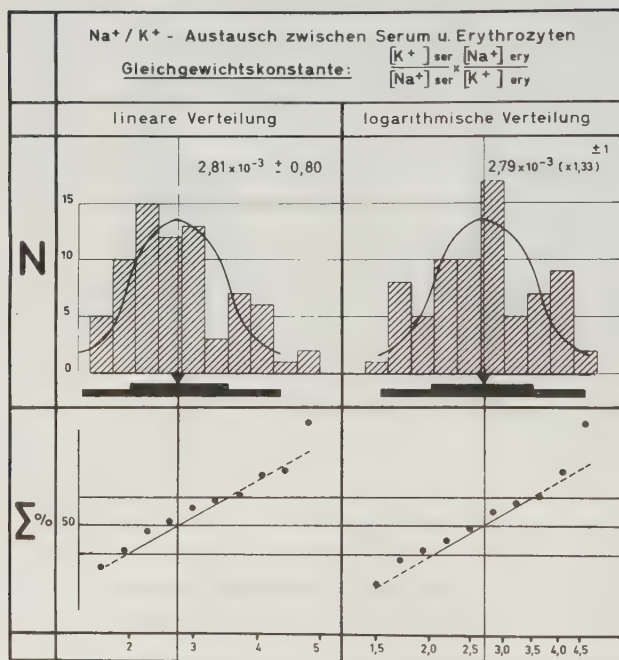


durch die Gleichgewichtskonstante

$$K = \frac{[\text{K}^+]_{\text{ser}} \times [\text{Na}^+]_{\text{ery}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ser}} \times [\text{K}^+]_{\text{ery}}}$$

studiert.

Abb. 5



Verteilung der Natrium- Kalium-Austausch-
gleichgewichtskonstanten bei Gesunden in
linearer und logarithmisch verzerrter

Darstellung nach Tabelle III,5

oben : Histogramm-Darstellung

unten: Darstellung nach Probit-Transformation

(Die Konstante ist dimensionslos)

Die einzelnen Werte für alle drei Quotienten sind in Tab. III, 5 und die statistische Verteilung und Berechnung dieser Werte in Abb. 5 dargestellt.

In der ersten Spalte, bei linearer Verteilung, kann man sehen, daß Mittelwert und Streubereich der Konstanten $2,81 \times 10^{-3} \pm 0,80$ betragen. Die Verteilung ist nicht ganz symmetrisch und etwas leicht nach rechts verschoben. In der Probittransformation, auch wenn die Werte im Mittelwertbereich etwas über der Probitgeraden liegen, ist die Übereinstimmung zur empirischen Geraden befriedigend. Auf Grund der leichten Asymmetrie haben wir die Gleichgewichtskonstante durch eine logarithmische Verteilung studiert (Spalte 2 von Abb. 5) - Mittelwert und Streubereich entsprechen fast der linearen Verteilung und betragen $2,79 \times 10^{-3} (x 1,33)^{+1}$. Die Verteilung ist symmetrisch und die empirische Gerade (unsere Werte) stimmt mit der Probitgeraden praktisch überein.

Zusammenfassend: Die Gleichgewichtskonstante, die den Na/K-Austausch zwischen Serum und Erythrozyten reguliert, beträgt $2,80 \times 10^{-3}$ und der Streubereich $\pm 0,80$ bei den von uns untersuchten gesunden Probanden. (vgl. Ergebnis bei Hypertonikern in Abb. 10, Tab. IV/5)

B. UNTERSUCHUNGEN AN HYPERTONIKERN

Das bereits eingehend beschriebene Mikroliterverfahren für Mineralbestimmungen an Erythrozyten (und Serum) an Gesunden wurde anschließend an einer Gruppe von Hypertonikern angewandt und nachfolgende Resultate erzielt.

Tab. V (1- 5) Untersuchungsergebnisse bei Hypertonikern
(Mineralbestimmungen in Serum, Erythrozyten, Austauschgleichgewichtskonstante, wie in Tab. III)

Abb. 6 - 10 Untersuchungsergebnisse bei Hypertonikern
(Statistische Verteilungen und Berechnungen nach Probittransformation der Mineralbestimmungen in Serum und Erythrozyten , K^+ / Na^+ - Quotienten und Austauschgleichgewichtskonstanten, wie in Abb. 2 - 5)

Tab. IV zeigt übersichtlich Untersuchungsergebnisse
bei 21 Hypertonikern:

- 1) Übersicht über Krankheitsbilder
- 2) Serumelektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-)
- 3) Erythrozytenelektrolyte (N^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-)
- 4) Erythrozytenanionen ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$) Berechnung
Überschuß der Alkalien über Chlorid)
- 5) Na^+/K^+ -Verhältnisse in Serum und Erythrozyten
(Austauschgleichgewichtskonstante)

Wenn bei Hypertonikern gesichert war, daß es sich um essentielle oder symptomatische Hypertonie handelte, wurde dies vermerkt. Bei unklarer Genese wurde der Diagnose Hypertonie kein besonderer Vermerk hinzugefügt. (Im Fall Ha K. konnte die zeitliche Reihenfolge nicht geklärt werden, es wurde daher vermerkt: "Hypertonie, chronische Nephritis"; Im Fall Eb. H. wo die Grundkrankheit eine Leukämie war, wurde diese an erster Stelle in der Diagnose gegeben, die konsekutive leichte Hypertonie erfolgte erst an zweiter Stelle).

Tab. IV (1-5) zeigt auf den verschiedenen Seiten neben Blutdruckwerten und wichtigsten klinischen Laborbefunden die Ergebnisse der Mineralbestimmungen im Serum und in Erythrozyten. Auch die hier vorliegenden Mineralbestimmungen wurden einheitlich nach dem von uns unter Methodik beschriebenen Mikroliterverfahren durchgeführt. Zusammenfassend ergaben sich hierbei für die Hypertoniker (21 Probanden) folgende Ergebnisse ^{x1)}

x1) Im Zuge der Messungen fiel leider die bei Gesunden verwendete Kapillar-Glaselektrode aus und konnte bis zum Abschluß der experimentellen Arbeit nicht mehr ersetzt werden.

Blutdruck = 195/110 mm Hg

Serumelektrolyte:

Natrium mval/l = $133,6 \pm 5,0$
 Kalium mval/l = $3,98 \pm 0,35$
 Calcium mval/l = $4,77 \pm 0,85$
 Magnesium ^{x1})mval/l = $1,39 \pm 0,07$
 Chlorid mval/l = $103,0 \pm 5,07$

Erythrozytenelektrolyte:

Natrium mval/l = $13,1 \pm 3,46$
 Kalium mval/l = $75,4 \pm 9,23$
 Calcium mval/l = $0,59 \pm 0,029$
 Magnesium mval/l = $3,82 \pm 0,57$
 Chlorid mval/l = $65,4 \pm 7,6$

Erythrozytenanionen ; Berechnung des Überschusses der Alkalien über Chlorid (mval/l)

$$\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- = 22,9 \pm 12,4$$

Die genannten Werte sind im Vergleich mit den schon gegebenen Resultaten bei Gesunden (s.S. 25) noch einmal zusammenfassend in der Diskussion in Tab. IX dargestellt.

In der Diskussion werden auch die Werte von Na^+ , K^+ , Cl^- (Tab. V) und Mg^{++} (Tab. VII und Tab. IX) bei Hypertonie

x1) Mg^{++} nicht tabellarisch dargestellt

mit den von der Literatur für verschiedene Krankheiten (auch Hypertonie) gegebenen Werte verglichen.

Es ist festzustellen, daß die Streuung in den Werteverteilungen bei Hypertonikern in allen Fällen relativ - und mit Ausnahme des intraerythrozytären K^+/Na^+ -Quotienten auch absolut - höher sind, wie zu erwarten läßt, wenn man bedenkt, daß es sich um ein statistisch inhomogenes Material von erkrankten Personen handelt. Die Abweichungen der Werte zwischen Gesunden und Hypertonikern sind wie sich aus der nachfolgenden Zusammenstellung der Tab. IX ergibt, durchweg signifikant unterschiedlich und sind bedingt durch die größere Streuung im Falle der Letzteren.

Entsprechend den Darstellungen bei "Gesunden" ist die Darstellungsweise der Verteilungen auch bei den Hypertonikern gewählt worden.

Auch hier ist aus den Abbildungen die jeweilige Klassenbreite und die Häufigkeitsverteilung im oberen Teil der Abbildungen zu ersehen, zusammen mit dem Mittelwert und der Standardabweichung der entsprechenden Gaußkurve; im unteren Teil der Abbildungen sind dieselben Verhältnisse nach Probittransformation dargestellt, die eingetragene Gerade ist nach Mittelwert - und Standardabweichung, wie sie unmittelbar aus den Ergebnissen bei Hypertonikern folgen, errechnet und gezeichnet, die Güte der Anpassung ist auch hierin Maß für die Annäherung an eine Gauß-Verteilung. Im oberen Teil der Abbildungen ist im Ordinat (N) die Anzahl der Bestimmungen dargestellt; auf der Abszisse die Konzentrationen in mval/l. Im unteren Teil findet sich in dem Ordinat ($\sum \%$) die Prozente der Häufigkeits-Addierung, in der Abszisse die Konzentrationen in mval/l. Die leichte ausgezogene Linie (ab 50) entspricht einem Wert mit 50% der Probittransformation und die Linie von oben und unten einem Sigma des Streubereiches.

Im extrem oberen Teil aller Zeichnungen finden sich dünn ausgezogen Mittelwert und Streubereich der Konzentrationen wie sie bei Gesunden gefunden wurden, angedeutet. (s. Erläuterung im Text unter Abb. 6)

1 Krankheitsbild

Proband (♂)	Zusammenfassung
Ha., K. 30.03.29 Hypertonie, chronische Nephritis RR 210/130	chronische Nephritis, erhöhtes Plasmakreatinin (1,68mg%), Kreatininclearance reduziert, Rest-N 62mg%, Apoplexie
Kl., O. 05.07.12 nephrogene Hypertonie RR 195/125	Resektion des linken oberen Nierenpols wegen Nierentuberkulose (1957); chronische Pyelonephritis
Wa., O. 10.01.20 nephrogene Hypertonie RR 190/120	pyelonephritische Schrumpfniere mit sekundärer Hypertonie; Plasmakreatinin 2,08 mg%. - Herzmuskelschädigung
Eb., H. 18.10.28 Leukämie, leichte Hypertonie RR 150/80	chronische myeloide Leukämie, - beginnende Polyneuritis
Zi., R. 16.10.42 Hypertonie RR 170/80	Kreislaufregulationstörung mit hyper- bzw. hypotonischen Zuständen
Fu., W. 13.06.03 maligne Hypertonie RR 240/120	Colezystitis; Lungeembolie; Bronchiektasie, Vorhofftachykardie; Koronarinsuffizienz; erhöhtes Plasmakreatinin (1,40mg%)
Fe., E. 24.03.14 essentielle Hypertonie RR 170/110	Blinddarmoperation; superacide Gastritis; Nephrolithiasis mit drei Steinabgängen Cholezystektomie
Wi., J. 26.11.35 essentielle Hypertonie RR 170/80	Adipositas; uncharakteristische Störung des Erregungsrückganges; leicht erhöhtes Plasmakreatinin (1,26 mg%)
To., E. 12.10.04 Hypertonie RR 200/80	essentielle Hypertonie
He., M. 09.08.39 essentielle Hypertonie RR 180/100	Übergewicht; Sinusitis maxillaris; anfallsweise Hypertonie. EKG und Laboruntersuchungen o. B.

Proband (♂)	Zusammenfassung
Ge., T. 02.10.34 maligne juvenile Hypertonie RR 215/115	Niereninsuffizienz, Urämie; Rest-N 167 bzw. 212, Plasmakreatinin 11,4 mg% Herzmuskelschädigung
Be., F. 13.03.15 Hypertonie RR 170/110	ungeklärte Polyneuroradiculitis (Guillain-Barré), Coronarinsuffizienz, Cystopyelitis bei Ureterkonkrement.
De., K. 28.08.13 nephrogene Hypertonie RR 195/125	Morbus Hodgkin mit Nierenkomplikationen und eingeschränkter Nierenfunktion.
Ge., T. 02.10.34 maligne juvenile Hypertonie RR 230/130	Niereninsuffizienz, Urämie
Bu., W. 19.12.03 Hypertonie RR 160/90	Herzinfarkt
Mü., K. 17.04.94 essentielle Hypertonie RR 240/120	Coronarinsuffizienz, Diabetes mellitus. Anfälle von paroxysmaler Tachykardie. Rest-N 47 mg%
Ma., E. 29.08.22 Hypertonie RR 180/100	Anfälle von supraventrikulären Extrasystolien. Pneumonie, Flecktyphus. seit 1960 Herzbeschwerden
Th., W. 06.04.22 nephrogene Hypertonie RR 210/180	nephrogene Hypertonie
Dr., W. 26.05.10 nephrogene Hypertonie RR 250/120	nephrogene fixierte Hypertonie; erhöhtes Plasmakreatinin; Kreatininclearance deutlich reduziert
En., K. 30.05.10 Hypertonie RR 180/95	Feldnephritis (1943). Polyglobulie. Gastroduodenitis
Le., F. 15.07.96 Hypertonie RR 200/80	Arterielle Verschlusskrankheit in Sinne einer Arteriosklerosis obliterans
Fa., K. 01.06.99 Hypertonie RR 170/110	Herzinsuffizienz bei Aortenstenose und Mitralinsuffizienz. Psoriasis arthropathica

2 Serumelektrolyte (Konzentrationen in mval/l)

Proband	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ⁺⁺]	[Cl ⁻]
Ha., K. 30.03.29 Hypertonie, chronische Nephritis RR 210/130	130 131	3,9 4,0	4,6 4,6	- -
Kl., O. 05.07.12 nephrogene Hypertonie RR 195/125	140 141	3,8 3,9	5,3 5,3	- -
Wa., O. 10.01.20 nephrogene Hypertonie RR 190/120	140 139	4,2 4,1	5,0 4,8	- -
Eb., H. 18.10.28 Leukämie, leichte Hypertonie RR 150/80	132 132	3,8 3,7	4,6 4,5	- -
Zi., R. 16.10.42 Hypertonie RR 170/80	134 132	4,2 4,1	5,3 5,0	- -
Fu., W. 13.06.03 maligne Hypertonie RR 240/120	137 138	4,3 4,3	4,6 4,6	- -
Fe., E. 24.03.14 essentielle Hypertonie RR 170/110	138 139	4,9 4,9	4,9 4,9	- -
Wi., J. 26.11.35 essentielle Hypertonie RR 170/80	137 140	3,5 3,5	4,4 4,5	- -
To., E. 12.10.04 Hypertonie RR 200/80	140 140	3,7 3,9	4,3 4,3	- -
He., M. 09.08.39 essentielle Hypertonie RR 180/100	135 138	3,4 3,5	4,7 4,9	- -

Proband (♂)	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ⁺⁺]	[Cl ⁻]
Ge., T. 02.10.34 maligne juvenile Hypertonie RR 215/115	120 120	4,0 4,1	3,6 3,7	- -
Be., F. 13.03.15 Hypertonie RR 170/110	132 132	4,1 4,1	5,6 5,4	89,8 94,0
De., K. 28.08.13 nephrogene Hypertonie RR 195/125	130 130	3,7 3,7	5,1 5,2	102 104
Ge., T. 02.10.34 maligne juvenile Hypertonie RR 230/130	134 131	4,6 4,6	5,0 4,8	96 100
Bu., W. 19.12.03 Hypertonie RR 160/90	134 134	3,9 3,9	4,6 4,9	100 100
Mü., K. 17.04.94 essentielle Hypertonie RR 240/120	136 138	4,3 4,3	5,0 5,0	100 108
Ma., E. 29.08.22 Hypertonie RR 180/100	132 132	4,1 4,1	5,5 5,5	102 104
Th., W. 06.04.22 nephrogene Hypertonie RR 210/180	132 134	4,4 4,2	4,6 5,0	104 106
Dr., W. 26.05.10 nephrogene Hypertonie RR 250/120	136 140	3,3 3,3	4,5 4,8	106 104
En., K. 30.05.10 Hypertonie RR 180/95	136 138	3,8 4,0	5,6 5,4	106 106
Le., F. 15.07.96 Hypertonie RR 200/80	122 125	3,8 3,8	5,0 5,1	111 110
Fa., K. 01.06.99 Hypertonie RR 170/110	130 132	4,2 4,2	5,0 5,2	110 110

TABELLE IV

HYPERTONIKER

3 Erythrozytenelektrolyte (Konzentrationen in mval/l)

Proband (♂)	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ⁺⁺]	[Cl ⁻]
Ha., K. 30.03.29 Hypertonie, chronische Nephritis RR 210/130	9,7 9,4	70 73	0,5 0,5	68,6 68,6
Kl., O. 05.07.12 nephrogene Hypertonie RR 195/125	18,0 18,0	76 76	0,8 0,7	52,5 52,5
Wa., O. 10.01.20 nephrogene Hypertonie RR 190/120	14,4 14,2	80 82	0,5 0,6	54,6 53,8
Eb., H. 18.10.28 Leukämie, leichte Hypertonie RR 150/80	14,2 16,5	82 81	0,6 0,7	— —
Zi., R. 16.10.42 Hypertonie RR 170/80	7,5 8,2	79 78	0,5 0,5	— —
Fu., W. 13.06.03 maligne Hypertonie RR 240/120	10,5 10,2	100 99	0,5 0,6	62,5 63,6
Fe., E. 24.03.14 essentielle Hypertonie RR 170/110	13,9 13,9	92 92	1,1 1,0	63,6 63,6
Wi., J. 26.11.35 essentielle Hypertonie RR 170/80	12,3 14,2	60 60	0,7 0,8	66,0 66,0
To., E. 12.10.04 Hypertonie RR 200/80	12,7 12,1	64 62	0,5 0,4	73,3 73,3
He., M. 09.08.39 essentielle Hypertonie RR 180/100	7,0 6,7	74 76	0,6 0,6	56,6 58,6

Proband (♂)	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ⁺⁺]	[Cl ⁻]
Ge., T. 02.10.34 maligne juvenile Hypertonie	11, 7	64	0, 5	55, 6
RR 215/115	12, 3	76	0, 5	55, 6
Be., F. 13.03.15 Hypertonie	10, 5	80	0, 7	82, 0
RR 170/110	10, 5	80	0, 6	82, 0
De., K. 28.08.13 nephrogene Hypertonie	10, 0	76	0, 7	60, 6
RR 195/125	9, 6	76	0, 7	60, 6
Ge., T. 02.10.34 maligne juvenile Hypertonie	20, 2	71	0, 6	67, 1
RR 230/130	19, 2	69	0, 6	67, 1
Bu., W. 19.12.03 Hypertonie	19, 5	66	0, 4	82, 0
RR 160/90	18, 0	68	0, 4	82, 0
Mü., K. 17.04.94 essentielle Hypertonie	19, 5	60	0, 7	65, 8
RR 240/120	19, 5	62	0, 6	61, 9
Ma., E. 29.08.22 Hypertonie	10, 5	76	0, 6	65, 8
RR 180/100	9, 9	76	0, 6	65, 8
Th., W. 06.04.22 nephrogene Hypertonie	13, 5	66	0, 5	68, 4
RR 210/180	18, 0	69	0, 6	65, 8
Dr., W. 26.05.10 nephrogene Hypertonie	12, 7	73	0, 5	68, 4
RR 250/120	13, 5	73	0, 4	65, 8
En., K. 30.05.10 Hypertonie	15, 0	77	0, 4	68, 4
RR 180/95	15, 0	79	0, 5	65, 8
Le., F. 15.07.96 Hypertonie	15, 0	78	0, 5	71, 0
RR 200/80	13, 5	78	0, 5	71, 0
Fa., K. 01.06.99 Hypertonie	10, 5	80	—	65, 8
RR 170/110	12, 0	85	—	65, 8

4 Erythrozytenanionen, schematisch: Überschuß der Alkalien über Chlorid (Konzentrationen in mval/l)

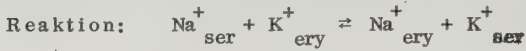
Proband (♂)	$[Na^+]_{ery} + [K^+]_{ery} - [Cl^-]_{ery}$
Ha., K. 30.03.29 Hypertonie, chronische Nephritis RR 210/130	11,1 13,8
Kl., O. 05.07.12 nephrogene Hypertonie RR 195/125	41,5 41,5
Wa., O. 10.01.20 nephrogene Hypertonie RR 190/120	39,8 42,4
Eb., H. 18.10.28 Leukämie, leichte Hypertonie RR 150/80	— —
Zi., R. 16.10.42 Hypertonie RR 170/80	— —
Fu., W. 13.06.03 maligne Hypertonie RR 240/120	48,0 45,6
Fe., E. 24.03.14 essentielle Hypertonie RR 170/110	42,3 42,3
Wi., J. 26.11.35 essentielle Hypertonie RR 170/80	6,3 8,2
To., E. 12.10.04 Hypertonie RR 200/80	3,4 0,8
He., M. 09.08.39 essentielle Hypertonie RR 180/100	24,4 24,1

Proband (♂)	$[Na^+]_{ery} + [K^+]_{ery} - [Cl^-]_{ery}$
Ge., T. 02.10.34 maligne juvenile Hypertonie RR 215/115	20,1 16,7
Be., F. 13.03.15 Hypertonie RR 170/110	8,5 8,5
De., K. 28.08.13 nephrogene Hypertonie RR 195/125	32,1 25,0
Ge., T. 02.10.34 maligne juvenile Hypertonie RR 230/130	24,1 21,1
Bu., W. 19.12.03 Hypertonie RR 160/90	3,5 4,0
Mü., K. 17.04.94 essentielle Hypertonie RR 240/120	19,7 19,6
Ma., E. 29.08.22 Hypertonie RR 180/100	20,7 20,1
Th., W. 06.04.22 nephrogene Hypertonie RR 210/180	11,1 21,2
Dr., W. 26.05.10 nephrogene Hypertonie RR 250/120	21,2 20,7
En., K. 30.05.10 Hypertonie RR 180/95	23,6 28,2
Le., F. 15.07.96 Hypertonie RR 200/80	22,0 20,5
Fa., K. 01.06.99 Hypertonie RR 170/110	24,7 31,2

TABELLE IV

HYPERTONIKER

5 Kalium- Natrium- Verhältnisse in Serum und Erythrozyten; Austauschgleichgewichtskonstante der



Proband (♂)	$\frac{[\text{K}^{+}]_{\text{ser}}}{[\text{Na}^{+}]_{\text{ser}}} \times 10^2$	$\frac{[\text{K}^{+}]_{\text{ery}}}{[\text{Na}^{+}]_{\text{ery}}}$	$\frac{[\text{K}^{+}]_{\text{ser}}}{[\text{Na}^{+}]_{\text{ser}}} \times \left(\frac{[\text{K}^{+}]_{\text{ery}}}{[\text{Na}^{+}]_{\text{ery}}} \right)^{-1} \times 10^3$
Ha., K. 30.03.29	3,00	7,22	4,16
Hypertonie, chronische Nephritis			
RR 210/130	3,05	7,76	3,93
Kl., O. 05.07.12	2,71	4,22	6,42
nephrogene Hypertonie			
RR 195/125	2,76	4,22	6,54
Wa., O. 10.01.20	3,00	5,56	5,39
nephrogene Hypertonie			
RR 190/120	2,95	5,77	5,12
Eb., H. 18.10.28	2,88	5,77	4,99
Leukämie, leichte Hypertonie			
RR 150/80	2,80	4,91	5,70
Zi., R. 16.10.42			
Hypertonie	3,14	10,52	2,98
RR 170/80	3,11	9,52	3,21
Fu., W. 13.06.03	3,14	9,52	3,24
maligne Hypertonie			
RR 240/120	3,12	9,70	3,22
Fe., E. 24.03.14	3,55	6,62	5,36
essentielle Hypertonie			
RR 170/110	3,53	6,62	5,36
Wi., J. 26.11.35			
essentielle Hypertonie	2,55	4,87	5,92
RR 170/80	2,50	4,22	5,92
To., E. 12.10.04			
Hypertonie	2,64	5,04	5,24
RR 200/80	2,78	5,12	5,43
He., M. 09.08.39			
essentielle Hypertonie	2,52	10,56	2,39
RR 180/100	2,54	11,32	2,24

5 Kalium- Natrium- Verhältnisse in Serum und Erythrozyten;

Austauschgleichgewichtskonstante der Reaktion:



Proband (♂)	$\frac{[\text{K}^+]_{\text{ser}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ser}}} \times 10^2$	$\frac{[\text{K}^+]_{\text{ery}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ery}}}$	$\frac{[\text{K}^+]_{\text{ser}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ser}}} \times \left(\frac{[\text{K}^+]_{\text{ery}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ery}}} \right)^{-1} \times 10^3$
Ha., K. 30.03.29	3,00	7,22	4,16
Hypertonie, chronische Nephritis			
RR 210/130	3,05	7,76	3,93
Kl., O. 05.07.12	2,71	4,22	6,42
nephrogene Hypertonie			
RR 195/125	2,76	4,22	6,54
Wa., O. 10.01.20	3,00	5,56	5,39
nephrogene Hypertonie			
RR 190/120	2,95	5,77	5,12
Eb., H. 18.10.28	2,88	5,77	4,99
Leukämie, leichte Hypertonie			
RR 150/80	2,80	4,91	5,70
Zi., R. 16.10.42	3,14	10,52	2,98
Hypertonie			
RR 170/80	3,11	9,52	3,21
Fu., W. 13.06.03	3,14	9,52	3,24
maligne Hypertonie			
RR 240/120	3,12	9,70	3,22
Fe., E. 24.03.14	3,55	6,62	5,36
essentielle Hypertonie			
RR 170/110	3,53	6,62	5,36
Wi., J. 26.11.35	2,55	4,87	5,24
essentielle Hypertonie			
RR 170/80	2,50	4,22	5,92
To., E. 12.10.04	2,64	5,04	5,24
Hypertonie			
RR 200/80	2,78	5,12	5,43
He., M. 09.08.39	2,52	10,56	2,39
essentielle Hypertonie			
RR 180/100	2,54	11,32	2,24

Bei der Verteilung der Erythrozytenkationen wurden unter dem Mittelwert liegende Natrium- und Kaliumwerte durch Schraffierung dargestellt. (Die Schraffur bei den Abb. 2-5, die die Normalpersonen betreffen, haben keine weitere Bedeutung als diejenige, die Säulen plastisch hervorzuheben).

Es entsprechen

<u>bei Gesunden</u>	<u>bei Hypertonikern</u>
die Abb. 2 (Serumkationen)	der Abb. 6
die Abb. 3 (Erythrozytenkationen)	der Abb. 7
die Abb. 4 (Erythrozytenmineralien)	der Abb. 8
die Abb. 5 (Na^+/K^+ -Austausch zwischen Serum und Erythrozyten)	der Abb. 10

Abb. 6 zeigt die Elektrolytbestimmungen von Serumkationen (Na^+ , K^+ und K^+/Na^+ -Quotient) bei Hypertonikern. Mittelwert und Streubereich betragen für Natrium $133,6 \pm 5,0$ mval/l. Die Verteilung ist nach links asymmetrisch und im Vergleich mit den Werten für Gesunde (s. Abb. 2 und auch oberer Teil Abb.6) ist der Streubereich größer, die Gaußkurve etwas breiter und die Mittelwerte liegen tiefer. Nach Probittransformation entspricht die empirische Gerade der berechneten Probitgeraden im Bereich des Mittelwertes und des Sigmastreubereiches.

Mittelwert und Streubereich betragen für **Kalium**
 $3,98 \pm 0,35$ mval/l. Die Verteilung ist symmetrisch.
Im Vergleich mit den Werten Gesunder bestehen keine
wesentlichen Unterschiede. Die empirische gewonnene
Gerade entspricht der Probitgeraden.

K^+/Na^+ -Quotient (Serum)

(der Quotient wurde aus dem selben Grunde wie bei Gesun-
den berechnet. Auch hier wurde der Kaliumgehalt mit
100 multipliziert (10^{+2})).

Mittelwert und Streubereich des K^+/Na^+ -Quotienten
betragen $2,99 \times 10^{-2} \pm 0,28$ (d. h. $0,0299 \pm 0,00028$).

Die Verteilung auf der Gauß'schen Kurve ist fast symmetrisch .
Im Vergleich mit den Werten für Gesunde liegt der Mittelwert
höher. Nach Probittransformation entspricht die empirische
Gerade der berechneten Probitgeraden befriedigend.

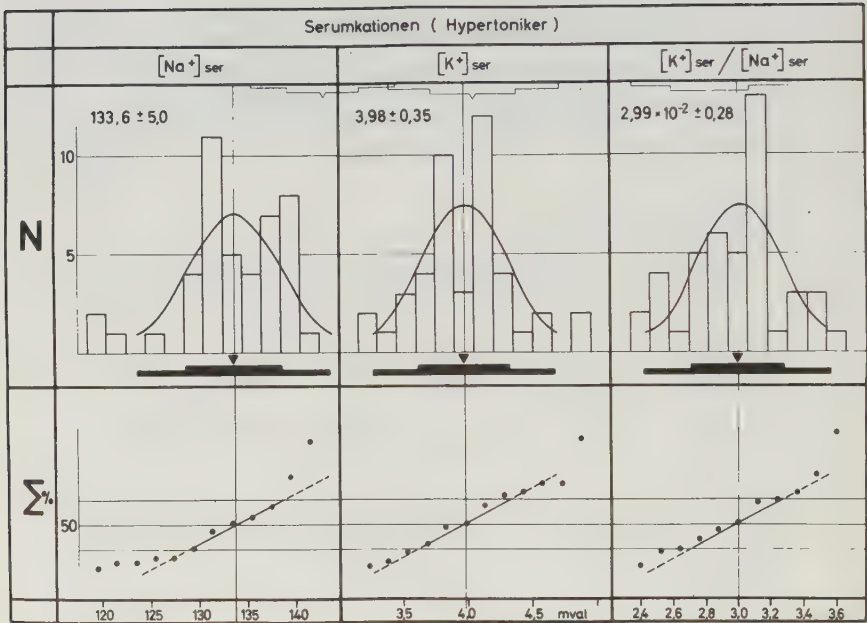
Zusammenfassung(Abb.6)

Serumnatrium: Mittelwert und Streubereich $\approx 133,6 \pm 5,0$ mval/l
in linearer etwas asymmetrischer Verteilung. Der Mittelwert
liegt unter dem bei Gesunden ($143,1 \pm 3,8$ mval/l).

Serumkalium: Mittelwert und Streubereich = $3,98 \pm 0,35$ mval/l.
in linearer symmetrischer Verteilung (Gesunde: $4,05 \pm 0,34$ mval/l)

K^+/Na^+ -Quotient : Mittelwert und Streubereich = $2,99 \times 10^{-2} \pm 0,28^{+10^{-2}}$
in linearer fast symmetrischer Verteilung. Der Mittelwert liegt
über demjenigen für Gesunde ($2,83 \times 10^{-2} \pm 0,24$).

Abb. 6



Verteilung der Serumkationenengehalte bei Hypertonikern
nach Tabelle V, 2

oben : Histogramm-Darstellung

unten: Darstellung nach Probit-Transformation

Die Parameter- Mittelwert, 1s-Streubereich und 2s-Streubereich sind als schwarze, liegende Balken unterhalb des Histogrammes dargestellt, die entsprechenden Werte bei Gesunden (vgl. Abb. 2) sind, dünn ausgezogen, oberhalb angedeutet.

Abb. 7 zeigt die Elektrolytbestimmungen von Erythrozytenkationen (K^+ , Na^+ und K^+/Na^+ -Quotient) bei Hypertonikern.

Kalium

Mittelwert und Streubereich betragen für Kalium $75,4 \pm 9,2$ mval/l. Die Gaußkurve ist breit und die Verteilung nach rechts asymmetrisch. Im Vergleich mit den Werten für Gesunde (s. Abb. 3 und oberen Teil Abb. 7) liegt der Mittelwert tiefer und der Streubereich ist größer. Nach Probittransformation entspricht die empirische gewonnene Gerade nur befriedigend der Probitgeraden.

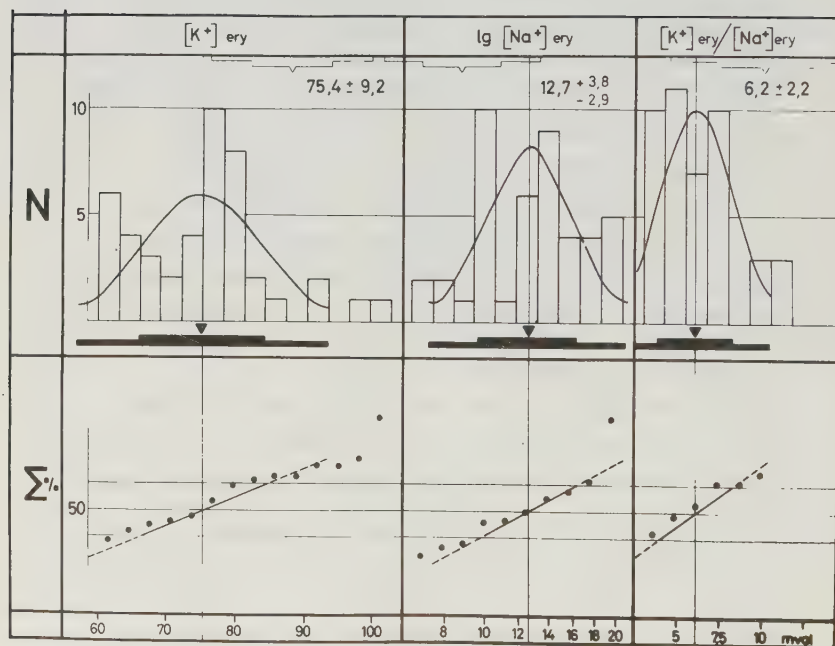
Natrium (logarithmische Verteilung)

Der Natriumgehalt wird hier wie bei Gesunden durch zwei verschiedene Verteilungen dargestellt. In Abb. 7 geschieht dies durch logarithmische Verteilung und in Abb. 8 durch eine lineare Verteilung. Mittelwert und Streubereich betragen für Natrium (logarithmische Verteilung) $12,7 \pm 3,8 - 0,9$ mval/l. Die Verteilung ist etwas nach links asymmetrisch verschoben. Im Vergleich mit den Befunden für Gesunde liegt der Natriumgehalt höher. Die empirische Gerade entspricht der Probitgeraden, insbesondere im Mittelwert und im Sigmastreubereich.

K^+/Na^+ -Quotient

Die Verteilung des K^+/Na^+ -Quotienten zeigt eine enge Gaußkurve. Mittelwert und Streubereich betragen $6,2 \pm 2,2$. Im Vergleich mit den Werten für Gesunde liegt der Mittelwert tiefer und der Streubereich ist relativ enger. Die Probittransformation entspricht nicht genau der empirischen Geraden, welche höher liegt, als die Probitgerade.

Abb. 7



Verteilung der Erythrozytenkationen bei
Hypertonikern nach Tabelle V,3 und V,5
oben :Histogramm-Darstellung
unten:Darstellung nach Probit-Transformation
(für Gesunde vgl. Abb.3)

Zusammenfassung (Abb.7)

- Erythrozytenkalium: Mittelwert und Streubereich
 $75,4 \pm 9,2$ mval/l in linearer asymmetrischer Verteilung. Der Mittelwert liegt tiefer als bei Gesunden ($88,0 \pm 6,0$ mval/l).
- Erythrozytennatrium: Mittelwert und Streubereich
 $12,7 \pm 3,8$ mval/l in logarithmischer asymmetrischer Verteilung. Der Mittelwert liegt wesentlich höher als bei Gesunden ($8,7 \pm 2,2 - 1,7$ mval/l).
- K⁺/Na⁺-Quotient: Mittelwert und Streubereich
 $6,2 \pm 2,2$ in linearer und enger Gaußkurve. Der Quotient ist kleiner als bei Gesunden ($10,2 \pm 2,8$).

Abb.8 (Erythrozytenmineralien) zeigt die Elektrolytbestimmungen von Na⁺, Cl⁻ und Na⁺ + K⁺ - Cl⁻ bei Hypertonikern.

Natrium (lineare Verteilung)

Mittelwert und Streubereich betragen für Natrium linear dargestellt $13,1 \pm 3,5$ mval/l. Die Verteilung ist nicht ganz symmetrisch und zeigt eine breite Gaußkurve. Im Vergleich mit den Werten für Gesunde (Abb. 4 und oberer Teil Abb. 8) ist eine wesentlich größere Streuung zu bemerken und der Mittelwert liegt höher. Nach Probittransformation entspricht befriedigend die empirische Gerade der Probitgeraden.

(Bedeutung der Schraffur vergleiche Beschreibung Abb. 9)

Chlorid

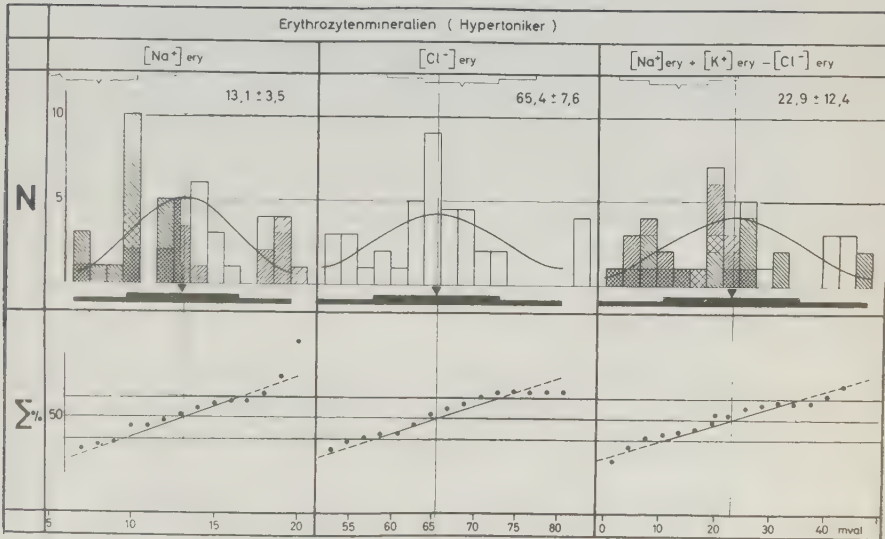
Mittelwert und Streubereich betragen für Chlorid $65,4 \pm 7,6$ mval/l. Die Streuung ist groß und die Verteilung zeigt eine breite Gaußkurve. Im Vergleich mit den Werten bei Gesunden liegt der Mittelwert tiefer. Die empirische Gerade entspricht befriedigend der Probitgeraden.

Überschuß der Alkalien über Chlorid

In Spalte 3 von Abb. 8 wurde das Verhältnis von Alkalien-überschuß über Chlorid durch Addition der zwei wichtigsten intraerythrozytären Kationen ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$) mittels Subtraktion des größten intraerythrozytären Anions (Chlorid) dargestellt. Es ergibt sich als Meßgröße der außer Chlorid intraerythrozytär vorhandenen Anionen, Hämoglobin und Bicarbonat. Mittelwert und Streubereich betragen für den berechneten Rest - Anionenanteil minimal $22,9 \pm 12,4$ mval/l (vergl. S. 48). Der Streubereich ist groß mit einer flachen Gaußkurve. Im Vergleich mit den Befunden bei Gesunden liegen die Werte bei Hypertonikern wesentlich höher. Trotz des großen Streubereichs entspricht die empirisch gewonnene Gerade befriedigend der Probitgeraden.

Zur Bedeutung und Beschreibung der Schraffur vergleiche Abb. 9. Erniedrigte Natriumwerte sind links schraffiert, erniedrigte Kaliumwerte rechts schraffiert. Fälle mit beiden erniedrigten Werten (Kalium und Natrium) haben doppelte Schraffur.

Abb. 8



Verteilung der Erythrozytenmineralien bei
Hypertonikern nach Tabelle V,3 und V,4
oben :Histogramm-Darstellung
unten:Darstellung nach Probit-Transformation
Zur Bedeutung der Schraffur vergleiche Abb.9
(für Gesunde vergleiche Abb.4)

Es ist sichtbar, daß die kleinen Werte von Überschuß an Alkalien über Chlorid den erniedrigten Kaliumwerten entsprechen und andererseits, daß die intraerythrozytären Natriumwerte in der "Überschußverteilung" keine bestimmte Bedeutung haben, obgleich erniedrigte Natriumwerte von Anfang bis Ende der Verteilung beobachtet wurden.

Zusammenfassung(Abb. 8)

- Erythrozytennatrium : Mittelwert und Streubereich $13,1 \pm 3,5$ mval/l in linearer nicht symmetrischer Verteilung. Der Mittelwert liegt höher als bei Gesunden ($7,85 \pm 2,30$ mval/l).
- Erythrozytenchlorid: Mittelwert und Streubereich $65,4 \pm 7,6$ mval/l in linearer breiter Verteilung. Der Mittelwert liegt tiefer als für Gesunde ($67,9 \pm 4,5$ mval/l).
- $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ intraerythrozytäre Anionen außer Chlorid : Mittelwert und Streubereich $22,9 \pm 12,4$ mval/l in linearer breiter Verteilung .Der Mittelwert liegt höher als bei Gesunden ($12,5 \pm 5,3$ mval/l).

Abb. 9

Der obere Teil von Abb. 9 entspricht der Darstellung in Abb. 7 mit linearer Aufzeichnung des Erythrozytenkaliums, logarithmischer Darstellung des Erythrozytennatriums und linearer Zeichnung der intraerythrozytären K^+/Na^+ -Quotientenverteilung .Wir haben versucht, durch verschiedene Schraffur die Einflüsse erniedrigter intraerythrozytärer Kaliumwerte sowie

erniedrigter intraerythrozytärer Natriumwerte über den intraerythrozytären K^+/Na^+ -Quotienten (Abb. 9) und über den Überschuß der Alkalien über Chlorid (Abb. 8) darzustellen.

Das untere Teil von Abb. 9 enthält eine Vierfeldertafel, welche durch Zusammenstellung der Natrium- und Kaliumwerte ober- und unterhalb des Mittelwertes gewonnen wurde. Erniedrigte Natriumwerte, d. h. Na^+ -Werte unter dem Mittelwert für Hypertoniker von 12,7 mval/l sind links schraffiert gezeichnet, erniedrigte Kaliumwerte d. h. unter dem Mittelwert von 75,4 mval/l rechts schraffiert. Erhöhte intraerythrozytäre Natrium- und Kaliumwerte haben keine Schraffur.

Bei einem schwierigen urämischen Fall wurden 4 Bestimmungen an zwei verschiedenen Tagen gemacht, - zwei ergaben erniedrigte Kalium- und Natriumwerte und zwei erniedrigte Kalium- und erhöhte Natriumwerte -, welche mittels einer groben Schraffur gekennzeichnet sind. Bei der Berechnung der Vierfeldertafel wurden diese 4 Bestimmungen nicht in Erwägung gezogen, da es sich bereits um einen terminalen urämischen Hypertoniefall handelte.

Wir ersehen aus der Vierfeldertafel am Fuße der Abb. 9, daß gleich viele Natriumwerte höher und niedriger als der Mittelwert liegen, wogegen bei Kalium mehr Fälle höher als der Mittelwert sind als niedriger. Hieraus folgt, wie man auch aus Abb. 9 ersehen kann, daß die geringere Zahl der Kaliumwerte, welche unter dem Mittelwert liegen, quantitativ mehr von derselben abweichen und den Effekt hierdurch zustande bringen. Das intraerythrozytäre Kalium-Natriumverhältnis wird dadurch folgendermaßen beeinflusst:

Alle über dem Mittelwert des Quotienten liegenden Werte werden durch eine Erniedrigung des Nenners, der Natriumkonzentration, hervorgerufen; unter diesen gibt es jedoch auch Fälle mit erniedrigtem Kalium, so daß hierbei beide Kationen, Kalium und Natrium intraerythrozytär erniedrigt vorliegen. Diese Erscheinung führt zu dem größeren Streubereich in der Darstellung Abb. 8 (Überschuß der einwertigen Kationen über Chlorid in Erythrozyten). Hierbei liegen alle Werte mit erniedrigtem Kalium auch unterhalb des Mittelwertes.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das intraerythrozytäre Kalium-Natrium-Verhältnis folgendermaßen beeinflusst wird:

- a) Erhöhte Kalium-Natrium-Quotienten sind hauptsächlich durch erniedrigtes Natrium bedingt (d.h. durch Erniedrigung des Nenners).
- b) Erniedrigte Kalium-Natrium-Quotienten sind entweder durch erniedrigtes Kalium oder durch erhöhtes Natrium bedingt (d.h. durch Erniedrigung des Zählers oder Vermehrung des Nenners)
- c) Erniedrigte Kaliumwerte lassen sich bei erhöhten sowie bei erniedrigtem K^+/Na^+ -Quotienten finden und haben im Gegensatz zu erniedrigten Natriumwerten (oben a)) keinen Einfluß auf den K^+/Na^+ -Quotienten .
- d) Die Bestimmungen bei dem erwähnten urämischen Fall ergaben erniedrigte K^+/Na^+ -Quotienten.

Zusammenfassung (Abb. 8 und Abb. 9)

Abb. 8 Überschuß von Alkalien über Chlorid ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$)

- erniedrigte Kaliumwerte entsprechen "Überschußwerten", die höher liegen.

Abb. 9 Kalium/Natrium-Quotient

- erniedrigte Natriumwerte entsprechen erhöhten K^+/Na^+ -Quotienten.

Abb. 10 zeigt den Na^+ / K^+ -Austausch zwischen Serum und Erythrozyten bei Hypertonikern. Bei Zusammenstellung und Berechnung beider Quotienten K^+/Na^+ in Serum (s. Abb. 6) und K^+/Na^+ im Erythrozyten (s. Abb. 7 und Tab. IV, 5) wurde das Austauschgleichgewicht der Reaktion



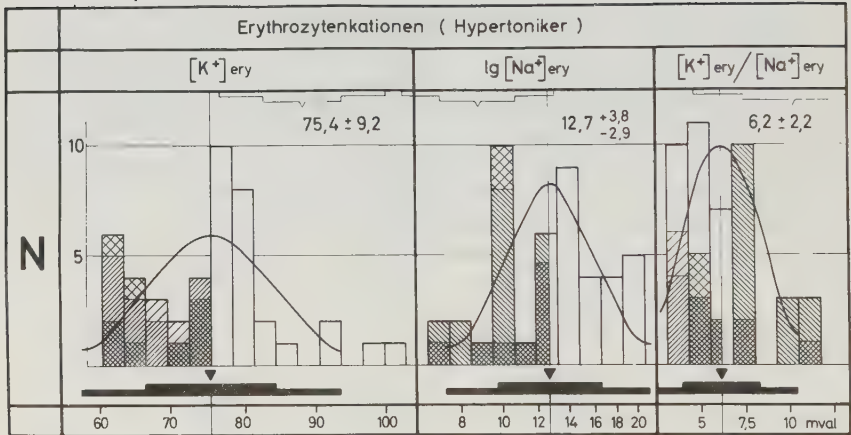
durch die Gleichgewichtskonstante

$$K = \frac{[\text{K}^+]_{\text{ser}} \times [\text{Na}^+]_{\text{ery}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ser}} \times [\text{K}^+]_{\text{ery}}}$$

studiert.

Die einzelnen Werte aller drei Quotienten sind in Tab. IV, 5 und die statistische Verteilung der oben genannten Gleichgewichtskonstante in Abb. 10 dargestellt (für Gesunde vergleiche Abb. 5). Mittelwert und Streubereich betragen bei linearer Verteilung $5,39 \times 10^{-3} \pm 1,90 \times 10^{-3}$. Der Streubereich ist

Abb. 9



Na \ K	K		
	< 75,4	> 75,4	
< 12,7	7	(2) 13	20
> 12,7	8	(2) 12	20
	15	25	40

Verteilung der Erythrozytenkationen bei
Hypertonikern nach Tabelle V, 3 und V, 5

Erniedrigte Natriumwerte sind links schraffiert,
erniedrigte Kaliumwerte rechts schraffiert.
Erhöhte Kalium- Natriumquotienten sind haupt-
sächlich durch erniedrigtes Natrium bedingt.

groß, so daß die Gaußkurve flach wird. Im Vergleich zu den Befunden bei Gesunden sind Mittelwert und Streubereiche wesentlich größer. Nach Probittransformation entspricht die empirisch gewonnene Gerade der Probitgeraden trotz des großen Streubereiches.

Um die Befunde mit den Werten bei Gesunden vergleichen zu können, haben wir auch hier durch eine Darstellung von logarithmischer Verteilung den Na^+/K^+ -Austausch zwischen Serum und Erythrozyten studiert, welcher in der zweiten Spalte von Abb. 10 dargestellt ist. Mittelwert und Streubereich betragen $5,15 \times 10^{-3}$ ($\times 1,40$) ± 1 . Der Streubereich ist in logarithmischer Verteilung kleiner als in linearer Verteilung und die Gaußkurve enger. Der Mittelwert mittels einer linearen Verteilung stimmt praktisch mit dem durch logarithmische Verteilung gewonnenen Mittelwert überein. Die empirische Gerade entspricht der Probitgeraden.

In Abb. 10 fällt die weitaus größere Streubreite der Austauschgleichgewichtskonstante auf, die fast doppelt so hoch als bei Gesunden liegt. Auf diesen Befund wird später näher eingegangen.

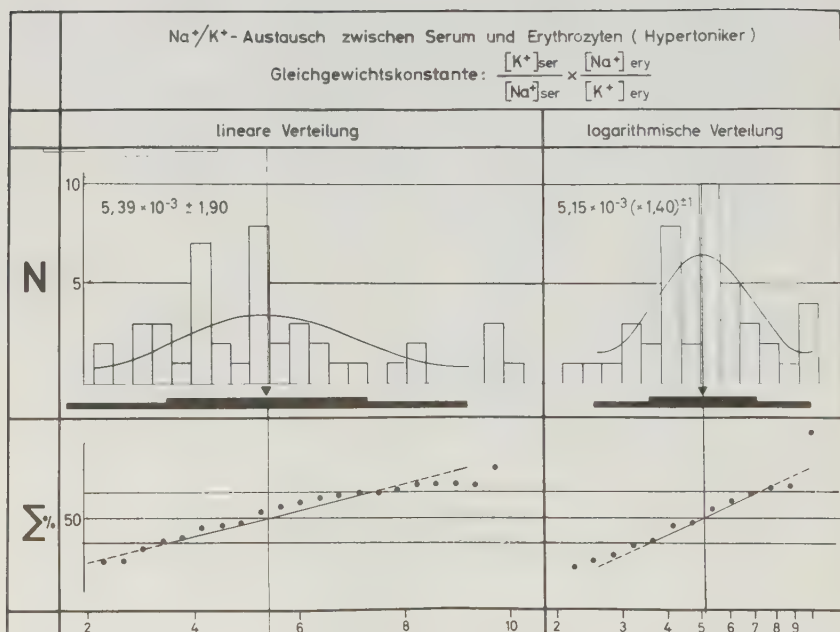
Zusammenfassung (Abb. 10)

Mittelwert und Streubereich der Gleichgewichtskonstante, die den Na^+/K^+ -Austausch zwischen Serum und Erythrozyten reguliert, betragen bei Hypertonikern

- $5,39 \times 10^{-3} \pm 1,90$ in linearer Verteilung
- $5,15 \times 10^{-3}$ ($\times 1,40$) ± 1 in logarithmischer Verteilung.

Diese Werte liegen fast doppelt so hoch als bei Gesunden ($2,81 \times 10^{-3} \pm 0,80$ in linearer Verteilung und $2,79 \times 10^{-3}$ ($\times 1,33$) ± 1).

Abb. 10



Verteilung der Natrium- Kalium- Austauschgleichgewichtskonstanten bei Hypertonikern in linearer und logarithmisch verzerrter Darstellung nach Tabelle V, 5

oben : Histogramm-Darstellung

unten: Darstellung nach Probit-Transformation

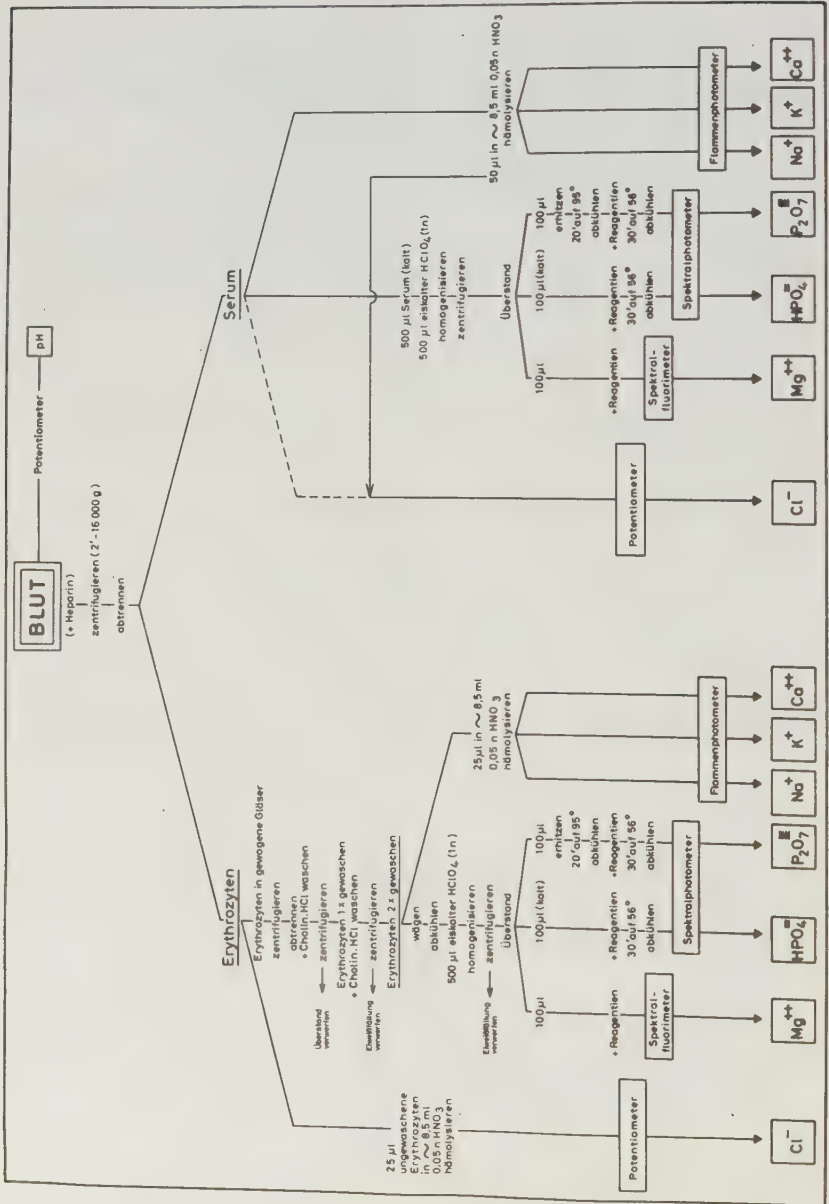
Beachte die deutliche höhere Austauschgleichgewichtskonstante (für Gesunde vergleiche Abb.5).

DISKUSSION ÜBER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE VON MINERALBESTIMMUNGEN BEI GESUNDEN UND HYPERTONIKERN

Nachdem eingangs auf die für Mineralbestimmungen in Erythrozyten erforderlichen methodischen Probleme eingegangen wurde, wird anschließend über Ergebnisse bei einer Gruppe Gesunder und Hypertoniker verschiedener Genese berichtet, deren Mineralbestimmungen nach den oben aufgeführten Verfahren erhalten wurde. Die Ergebnisse sind unter Resultate in den Abb. 2 bis 5 für Gesunde und 6 bis 10 für Hypertoniker, sowie in den Tab. III und IV für Gesunde und für Hypertoniker eingehend dargelegt worden.

Anstelle einer ausführlichen Diskussion der Literaturergebnisse der verschiedenen Autoren wird der besseren Übersicht halber eine vollständige Wiedergabe aller Ergebnisse in Tab. I (s. Einleitung) und nachfolgend in Tab. II und VII über die Analysenergebnisse verschiedener Autoren in Plasma und Erythrozyten widergegeben im Vergleich zu eigenen gewonnenen Untersuchungsergebnissen. Abb. 1 zeigt als Erläuterung zur Methodik und den obigen Ausführungen übersichtlich, welcher Analysengang von uns gewählt wurde, um zu den beschriebenen Ergebnissen bei Mineralbestimmungen in Erythrozyten und im Serum zu gelangen. Nachfolgend werden die Ergebnisse der von uns an verschiedenen Hypertonikern angewandten Methoden zur Mineralbestimmung diskutiert.

Abb. 1 Ablauf des Analysenganges, schematisch



Erythrozytenelektrolyte bei Gesunden

In Tab. 1 und Tab. 2 sind die Resultate von Mineralbestimmungen in Erythrozyten im Vergleich zum Plasma von 56 verschiedenen Autoren zusammengestellt, deren älteste Arbeit (Schmidt) auf das Jahr 1850 zurückgeht. Die Bedeutung des Natriumions für die Hypertonie ist seit Anwendung moderner chemisch-physikalischer Analyseverfahren in den letzten Jahrzehnten durch Einführung der Flammenphotometrie erneut in den Vordergrund wissenschaftlichen Interesses gerückt. Der Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit war die Feststellung, daß die Angaben der Autoren über die Natriumgehalte im Erythrozyten beim Gesunden und beim Hochdruck derart different waren, daß gewisse Zweifel an der Richtigkeit der Analysenergebnisse erhoben werden mußten. So schwanken allein Angaben über den Natriumgehalt im Erythrozyten beim Gesunden von 1850 bis 1922 zwischen 0 bis 45,7 mval/l Na^+ und in den nachfolgenden Jahrzehnten zwischen 7,7 mval/l bis 24,1 mval/l Na^+ . In gleicher Weise sind Angaben über Kaliumvorkommen in Erythrozyten je nach Autor sehr unterschiedlich und schwanken zwischen 146,3 mval/l und 81 mval/l. Nicht weniger unzuverlässig sind Angaben über Chloridkonzentrationen, welche zwischen 103 mval/l und 51 mval/l differieren. Die großen Schwankungen bei Mineralanalysen sind nicht nur beim Erythrozyten geläufig, sondern beginnen bereits bei den zahlreichen publizierten Tabellarien über den Mineralgehalt verschiedenster Inhaltsstoffe, so z.B. auch bei Nahrungsmitteln mit Wertdifferenzen um mehrere hundert Prozent. Kaum eine Tabelle gleicht der anderen. Die außerordentlich differenten Ergebnisse bei Mineralbestimmungen im Erythrozyten machen die Deutung der verschiedenen Autoren über eine angeblich

Tabelle II (Ergänzung der Tabelle nach Kaul)

GEGENÜBERSTELLUNG VON NORMALWERTEN FÜR Na_{ser}, K_{ser}, Cl_{ser}, Na_{ery}, K_{ery}, Cl_{ery}, und H₂O_{ery}

(Direkte Methode : Bestimmung im Erythrozytensediment;
indirekte Methode: Bestimmung im Vollblut)

Autor	Jahr	Plasma(mval/l)			Erythrozyten(mval/l)				H ₂ O(%)	Methode
		Na	K	Cl	Na	K	Cl			
Schmidt.....	1850	145,3	8,26	102,7	45,7	97,9	47,5		-	indirekt
Kramer et al.....	1922	146,0	5,0	101,0	0	109,0	62,8		-	indirekt
Maizels.....	1936	139	4,1	102	12	106	51		71	direkt
Hald et al.....	1937	135,1	4,6	102	16,8	82,5	103,0		-	indirekt
Streif.....	1939	-	-	-	-	88,6	-		-	-
Snyder et al.....	1942	136	5,5	103,5	9,9	87,3	58,6		-	direkt
Hald.....	1946	137,1	4,4	-	21,2	95,1	-		71,5	indirekt
Lans et al.....	1952	-	4,8	-	-	99,2	-		-	indirekt
Riecker.....	1957	-	-	-	16,8	80,5	-		65,5	direkt
Selwin et al.....	1954	-	-	-	9,1	95,9	-		-	direkt
Solomon.....	1952	-	-	-	8,4	85,8	-		-	direkt
McCance et al.....	1954	-	-	-	9,3	97,2	-		-	direkt
Dowben et al.....	1959	-	-	-	13,1	87,2	-		-	-
Losse et al.....	1960	-	-	-	13,0	89,8	57,9		66,1	direkt
v. Bubnoff et al....	1961	-	-	-	17,3	88,4	-		65,5	direkt

Chorenis et al.....	1961	-	-	10,3	97,2	-	-	-	direkt
Kessler et al.....	1961	-	-	17,6	135	89	73	-	indirekt
Sommerkamp.....	1961	160	5,2	11,5	104,4	-	-	-	direkt
Gessler.....	1962	143,3	4,26	14,3	86,3	-	65,3	-	direkt
Becker et al.....	1962	132	4,16	12,5	94,9	-	-	-	indirekt
id.	1962	-	-	16,4	81,3	-	-	-	direkt
Czaczkas et al.....	1963	-	-	7,8	93,0	-	64,8	-	direkt
Freeman et al.....	1963	-	-	8	92	-	-	-	direkt
Gerchikova.....	1963	142,2	4,1	12,4	94,8	-	-	-	direkt
Hänze.....	1964	-	-	16	81	54	-	-	direkt
Herbinger.....	1964	141	4,34	16,5	86,1	-	66,7	-	direkt
Kleinermann et al.	1964	-	-	-	91,2	-	-	-	-
Parker.....	1964	-	-	10,9	146,3	-	64,7	-	-
Singer.....	1964	-	-	-	68-103	-	-	-	-
Gleichmann.....	1964	143	4,2	13,7	102	-	-	-	direkt
Gross.....	1964	134	4,53	18,8	89,1	-	-	-	indirekt
Appel.....	1965	142	4,4	18	94	-	-	-	direkt
Valberg.....	1965	150	5,47	12,9	136	-	-	-	direkt
diese Arbeit.....	1965	143	4,05	7,8	88	67,9	-	-	direkt

erhöhte Natriumkonzentration bei Hypertonie oder anderen Erkrankungen sowie Berechnungen über Natrium/Kalium-Quotienten und ihre Beziehungen zu anderen Mineralien sehr schwierig. Vergleich zwischen einzelnen Autoren sind kaum möglich. Aus Erfahrungen über Unzuverlässigkeit der in vergangener Zeit häufig angewandten Analysemethoden z. B. bei bekannten Nahrungsmitteltabellen sahen wir uns veranlaßt zu Beginn unserer Untersuchungen die von den einzelnen Autoren beschriebenen Analyseverfahren einer genauen Prüfung zu unterziehen, um mögliche Fehlerquellen auszuschalten, um zu einheitlichen reproduzierbaren Werten zu gelangen. Hierbei bestätigte sich unser Verdacht, daß die differenten Analysenergebnisse Folge Anwendung unterschiedlicher z. T. veralteter Analysemethoden waren und sowohl für Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium als auch Magnesium bei Anwendung eines von uns angewandten Mikroliterverfahrens unter Einbeziehung der Flammenphotometrie für Natrium, Kalium, Calcium sowie fluorimetrischer Bestimmungsmethode für Magnesium und potentiometrischer Chloridtitration einwandfreie Mineralbestimmungen durchführbar waren. Auf die zusammenfassend erhobenen einzelnen Ergebnisse wird nachfolgend in der Diskussion näher eingegangen. Wie bereits unter Methodik ausgeführt, ergaben sich als Fehlerquellen für die Bestimmung der einzelnen Mineralien in Erythrozyten insbesondere nachfolgende Gesichtspunkte. Die Möglichkeiten einer Verunreinigung der Natriumbestimmung in Erythrozyten war von vornherein besonders groß, weil die Natriumkonzentration im Serum mit ca. 140 mval/l Natrium diejenige der Natriumkonzentration in Erythrozyten mit ca. 7,8 mval/l um das Zwanzigfache überwog, also die geringste Beimengung einer

Restplasmamenge bereits den Natriumgehalt des Erythrozyten erhöhen mußte. Die saubere Trennung zwischen Erythrozyt und Plasma erwies sich als die größte Fehlerquelle beim analytischen Vorgehen der verschiedenen Autoren. So deuteten Hinweise über die Entnahme von 1 ccm Erythrozytenkonzentrat bereits auf mögliche Fehlerquellen hin, da sich erwies, daß vollständig vom Plasma befreite bzw. gewaschene Erythrozyten in dieser Größenordnung kaum mehr abpipettierbar waren, sondern selbst unter größeren Schwierigkeiten nur 25 μ l an Erythrozytenkonzentrat zur Analyse zu gewinnen waren. Die von anderen Autoren berichtete größere Entnahme war also durch Beimengung von Restplasma mengenbedingt, die somit zur höheren Natriumkonzentration in Erythrozyten führten. Unter Methodik ist eingehend auf das erforderliche Vorgehen zur Gewinnung des Erythrozytenkonzentrats hingewiesen, indem sich u. a. zeigte, daß wesentlich höher, als dies bisher üblich war, zentrifugiert werden mußte und sich als geeignete Methode Waschen des Erythrozyten mit Hydrocholinlösung erwies, wie dies auch aus Kontrolluntersuchungen mit nicht gewaschenen Erythrozyten zu bestätigen war. Auch die differenten Angaben des Kaliumgehaltes in Erythrozyten dürften vorwiegend Folge unterschiedlicher Analyseverfahren sein, die weitgehend dem Problem der Natriumbestimmungen ähnlich sind. Jedoch erwies sich die Gefahr einer Verunreinigung der Kaliumkonzentration in Erythrozyten mit ca. 88 mval/l durch Plasmabeimengung wesentlich geringer, da im Gegensatz zum Serumnatrium Kalium in der extrazellulären Flüssig-

keit mit ca. 4,0 mval/l weitaus geringer vorkommt und folgerichtig eine Verunreinigung auch durch größere Plasmamengen nicht so signifikant hervortreten kann wie bei Natrium. Demzufolge sind auch die Kaliumanalysen in der Literatur in Tab. 1 und 2 nicht so unterschiedlich wie die Natriumergebnisse. Gewisse Schwierigkeiten ergaben sich anfänglich bei Chloridbestimmungen. Obwohl diese vom Methodischen her mittels potentiometrischer Titration bewährt und einfacher durchführbar sind als andere Verfahren, ließen sich keine gewaschenen Erythrozyten verwenden, da die verwendete Hydrochloridcholinlösung mit einem relativ hohen Chloridgehalt zu einer unmittelbaren Verunreinigung bzw. Erhöhung des Chloridgehaltes der Erythrozyten führte. Die Verwendung von anderen Mitteln wie Cholinnitrat usw. führte zur Hämolyse, so daß nicht in gleicher Weise verfahren werden konnte, wie für Natrium - Kalium beschrieben wurde. Trotzdem ließen sich auch vom Chlorid einwandfreie Werte erzielen, da die Differenz zwischen Chloridkonzentration in Erythrozyten mit ca. 68 mval/l und im Serum mit ca. 100 mval/l lediglich ein Überwiegen der Serumchloridkonzentration um 30 mval betrug und auf Grund verschiedener experimenteller Untersuchungen festgestellt werden konnte, daß der Plasmaeinschlußfehler bei dieser Bestimmung höchstens 3% betrug, der durch rechnerische Korrektur eines Abzuges von - 1,3 mval/l Chlorid zu beheben war. Da diese geringe Menge jedoch noch innerhalb der üblichen Schwankungsbereiche bzw. Fehlermöglichkeiten der Bestimmungen liegt, konnte auf eine entsprechende Korrektur in den verschiedenen Abbildungen und Tabellen verzichtet werden. Diese Ausführungen erklären, daß unsere Chloridbestimmungen

zumindestens mit den Publikationen neuerer Zeit weitgehend übereinstimmen.

Zusammenfassend läßt sich also ausführen, daß die sehr differenten Angaben der verschiedenen in Tab. 1 und 2 zitierten Autoren über das Vorkommen von Mineralien in Erythrozyten offensichtlich Folge Anwendung unterschiedlicher und größtenteils veralteter Analysenmethoden darstellen. Die Anwendung eines Mikroliterverfahrens unter Zuhilfenahme der oben beschriebenen physikalisch - chemischen Untersuchungsmethoden ergab, daß für Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und Chlorid einwandfreie und reproduzierbare Mineralbestimmungen zu erheben waren. Hierbei zeigte sich, daß der von uns für Natrium ermittelte Wert von $7,85 \pm 2,30$ ermittelte Wert nur noch von Czaczkes und Mitarb. 1963 geschrieben wurde, während alle anderen Autoren höhere Werte angeben. Für Kalium konnten wir einen Mittelwert von $88 \pm 6,0$ mval feststellen. Verschiedene Autoren wie Gessler haben mit $86,3$ mval/l (1962) und Losse mit $86,1 \pm 5,48$ Kalium den von uns beschriebenen Konzentrationsbereich bestimmt, während zahlreiche andere Autoren in einem mehr oder weniger umfangreichen Abstand über oder unter den von uns beschriebenen Ergebnissen liegen. Für Chlorid wurde der Bereich von $67,9 \pm 4,5$ mval/l ermittelt. Diesem Wert kommt das Ergebnis von Cramer und Mitarb. (1922) mit $62,8$ mval/l ähnlich, während die überwiegende Mehrzahl der Autoren aus nicht ersichtlichen Gründen Analysen von Chlorid in Erythrozyten nicht durchgeführt haben. Die Übersicht in Tab. 2 zeigt, daß derartige Analysen im Zeitraum von 1850 bis 1942 noch relativ häufig waren, dann aber nur noch in seltensten Fällen angeführt sind. Auch ergaben sich für Magnesiumbestimmungen besser

reproduzierbare Werte bei Anwendung fluorimetrischer Bestimmungsmethoden, wie dies in letzter Zeit auch aus Routineuntersuchungen bei Serummagnesiumbestimmungen bekannt ist. Von 17 verschiedenen Autoren, die übersichtlich in Tab.VII dargestellt sind, ergaben unsere Untersuchungen einen Magnesiumgehalt von $3,7 \pm 0,26$ mval/l in Erythrozyten, einen Wert, der nur noch annähernd von Snyder und Mitarb. (1942) mit $3,2$ mval/l geteilt wird, während alle anderen Autoren in Bereichen zwischen $4,8$, $5,4$ mval bis $7,3$ mval/l Magnesium in Erythrozyten differieren und auch in diesem Fall keine vergleichenden Auswertungen der Befunde erlauben. Neben Magnesiumbestimmungen, die erst in neuerer Zeit zunehmend an Bedeutung gewinnen, wurden auch Calciumbestimmungen in Erythrozyten durchgeführt, welche in Tab.III und IX dargestellt sind und einen Wert von $0,26 \pm 0,018$ mval/l Calcium ergaben. Unsere Literaturdurchsicht ergab keinen Anhalt für die Publikation eines analytisch verlässlich gewonnenen Calciumwertes im Erythrozyten. Auch hier dürfte die Anwendung von Mikrolitermethoden zur genauen Bestimmung kleinster Mineralmengen, wie sie in Erythrozyten vorkommen, wichtig sein. Auch für Calciumbestimmungen in Erythrozyten bestanden gleiche Schwierigkeiten wie für Natrium durch ein vielfaches Überwiegen der Calciumkonzentration im Serum mit $4,95 \pm 0,40$ mval/l Calcium, so daß nur durch Gewinnung eines reinen Erythrozytenextraktes und Erythrozytenwaschung Verunreinigung durch Plasmaeinschluß und genaue Analyse kleinster Mengen möglich wurde.

Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen also, daß die Anwendung von Mikroliteruntersuchungen in Kombination mit modernen physikalisch - chemischen Analyseverfahren wie der Flammenphotometrie, der Spektralfluorimetrie, der potentiometrischen Bestimmung usw. übersichtlich in Abb. 1, welche den gesamten Ablauf des Analysenganges schematisch darstellt für Mineralbestimmungen in Erythrozyten unerläßlich sind und zu reproduzierbaren Normalbereichen für die verschiedensten Mineralien geführt haben.

Anstelle einer ausführlichen Diskussion der Literaturergebnisse der verschiedenen Autoren wird der besseren Übersicht halber eine vollständige Wiedergabe aller Ergebnisse in Tab. 1 (s. Einleitung) und nachfolgend in Tab. 2 über die Analysenergebnisse verschiedensten Autoren in Plasma und Erythrozyten widergegeben im Vergleich zu eigenen gewonnenen Untersuchungsergebnissen. Abb. 1 zeigt als Erläuterung zur Methodik und den obigen Ausführungen übersichtlich, welcher Analysengang von uns gewählt wurde, um zu den beschriebenen Ergebnissen bei Mineralbestimmungen in Erythrozyten und im Serum zu gelangen. Nachfolgend werden die Ergebnisse der von uns an verschiedenen Patientengruppen angewandten Methoden zur Mineralbestimmung diskutiert.

Serumelektrolyte beim Gesunden

Es kann festgestellt werden, daß die von uns mittels Mikroliterverfahren gewonnenen Bestimmungen für Elektrolyte im Serum Gesunder mit den in der Weltliteratur publizierten und anerkannten Normalbereichen im wesentlichen übereinstimmen. Während die eigenen Resultate einen Mittelwert von $143,1 \pm 3,8$ mval/l Natrium ergab, beschreibt Solomon (1952) einen Mittelwert von 143,6 mval/l, Roegholt (1955) 143,5 mval/l, Gessler (1962) 143,3 mval/l, Gleichmann (1964) 143 mval/l, Jeanneret und Mitarb. 139,2 mval/l. Tab. I und II erlauben eine Übersicht über weitere Ergebnisse nicht ausführlich erwähnter Autoren. Hiervon abweichen Untersuchungsergebnisse (1962) von Becker und Mitarb. mit Wertangaben um 132, mval/l und von Sommerkamp (1961) mit Wertangaben um 160 mval/l für Natrium, welche von anderen Autoren nicht bestätigt wurden. Die in unserem Labor von Holtmeier und von Klein-Wisenberg 1964 beschriebenen Werte betrugen für Natrium an Hand Auswertung des klinischen Krankengutes $138 \pm 3,5$ mval/l wobei zu berücksichtigen ist, daß die Gaußverteilung das Ergebnis der Auswertung eines großen klinischen Krankengutes darstellt und nicht einer Auswahl außerhalb der Klinik befindlicher Gesunder Probanden. Nicht uninteressant ist, daß bereits Schmidt 1850 für Natrium einen Mittelwert von 145,3 mval/l ohne Verwendung der Flammenphotometrie nach gravimetrischen Methoden ermittelte.

Ebenso zeigen die eigenen mittels Mikroliterverfahren gewonnenen Kaliumwerte mit $4,05 \pm 0,34$ mval/l keine Abweichungen von der Mehrzahl der Autoren, die in Tab. I und II übersichtlich dargestellt

sind. So berichtet Nichols (1953) 4,0 mval/l, Keitel (1955) 4,04 mval/l und Kaul (1962) 4,03 mval/l Kalium. Vor Einführung der Flammenphotometrie sind bis in neuester Zeit differente Wertangaben für Kalium beschrieben. Valberg (1965) gibt 5,47 mval/l für Kalium an, Snyder und Mitarb. (1942) 5,5 mval/l und Schmidt (1850) bis 8,26 mval/l Kalium. Auch wurden niedrigere Wertangaben bis 3 mval/l Kalium diskutiert. Nach übereinstimmender Ansicht der Mehrzahl aller Autoren dürften heute Mittelwerte für Kalium wie sie auch von uns mittels Mikroliterverfahren bestätigt wurden um 4,05 mval/l liegen und der Streubereich unter Berücksichtigung eines Sigawertes für den klinischen Bereich verlässliche Hinweise für therapeutisches Vorgehen geben. Wesentliche Fehlerquellen bei Kaliumanalysen ergeben sich aus Hämolyse, wenn nicht zeitgemäß das Serum vom Blutkuchen getrennt wird oder durch die Technik der Blutentnahme, da bei venöser Stauung und Bewegung der Armmuskulatur oder Verwendung zu enger Armbinden aus der Muskulatur erhöhte Kaliummengen abgegeben werden (s. Baumann und Mitarb. 1954). Broome und Holt (1964) fanden, daß nach zweimäutiger venöser Stauung kein signifikanter Einfluß auf die Kaliumbestimmung zu ermitteln war, aber nach Bewegung der Armmuskulatur ein signifikanter Anstieg im Mittel um 1,4 mval/l feststellbar war.

Am geringsten sind Differenzen für den Normalbereich des Chloridgehaltes im Serum beschrieben, die ausführlich aus Tab. II

hervorgehen im Gegensatz zu den früheren schwierigen analytischen Natriumbestimmungen, die erst in den letzten beiden Jahrzehnten durch moderne Flammenphotometrie behoben wurden, sind solche für Chlorid kaum nachweisbar. Bereits seit Mitte vergangenen Jahrhunderts sind von Schmidt (1850) Mittelwerte um 102, 7 mval/l bekannt und stimmen mit Angaben von Maizels (1936), Hald und Mitarb. (1937) und anderen Autoren überein. Die von Volhard beschriebene Chloridbestimmungsmethode sowie moderne potentiometrische Methoden sind bis heute üblich. Dem entsprechen Wertangaben von Kramer und Mitarb. (1932), Snyder und Mitarb. (1935). Die größten Schwankungen liegen zwischen 101, 0 mval/l bei Kramer und Mitarb. (1922) und 107, 0 mval/l bei Gessler (1962). Die eigenen Werte betragen $102, 0 \pm 4, 0$ mval/l Cl^- .

Auch die mittels Mikroliterverfahren gewonnenen Serumcalciumwerte bei Gesunden mit 4, 95 mval/l entsprechen den in der Weltliteratur bekannten Angaben, welche zwischen 4, 5 bis 5, 0 mval/l Calcium liegen. Ähnliche Angaben stammen u.a. von Hald und Mitarb. (1937), Gamble (1954) und Holtmeier und von Klein-Wisenberg (1964). Technisch schwieriger sind bekanntlich Magnesiumbestimmungen auch unter Zuhilfenahme der Flammenphotometrie auf Grund des geringen Vorkommens im Serum. Der Normalgehalt des Serums an Magnesium dürfte in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Autoren zwischen 1, 5 bis 2, 0 mval/l liegen entsprechend Angaben von Hald und Mitarb. (1937), Snyder und Mitarb. (1942), Albert und Mitarb. (1958), Smith und Mitarb. (1959), Hänze und Mitarb. (1963), Volkov und Mitarb. (1963) Erlandson und Mitarb. (1965) und Rizek und Mitarb. (1965).

Die eigenen Werte lagen bei $1,49 \pm 0,16 \text{ mval / l.}$

Nach dem Mikroliterverfahren unter Anwendung fluorimetrischer Methoden . Die fluorimetrischen Magnesiumbestimmungen liegen im allgemeinen infolge von Komplexbildnern etwas niedriger und zeigen bei Kontrolle nach Atomabsorptionsflammenphotometrie im Durchschnitt ca. 15% niedrigere Werte.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß das Mikroliterverfahren zur Bestimmung von Mineralien verläßliche Werte ergibt und auch bei Bestimmung kleinster Mengen von Körperexkreten -sekreten usw. z. B. bei Frühgeborenen (Jarre und Mitarb. 1965) von großer Genauigkeit ist. Es ist zu erwarten, daß die Anwendung von Mikroliterverfahren in Zukunft von zunehmender Bedeutung wird, da auch in der Klinik beständig neue Untersuchungsverfahren Entnahme größerer Blutmengen erfordern , welche in absehbarer Zeit die Mehrzahl der Laboratorien veranlassen dürfte von Milliliterverfahren Abstand zu nehmen, sofern man nicht Blutmengen entnehmen will, die einem "Aderlaß" gleichkommen . Übersichtliche Berechnungen an Klinikpatienten , bei denen die meisten heute üblichen klinisch - chemischen Untersuchungsmethoden angewendet wurden, ergaben, daß Blutentnahmen von 250 ccm und mehr nicht ungewöhnlich sind. Derartiges Vorgehen stößt nicht nur aus rationellen Erwägungen, sondern insbesondere bei anämischen Erkrankungen usw. auf Schwierigkeiten.

Elektrolytbestimmungen bei Hypertonikern

Tab. V zeigt übersichtlich die Elektrolytbestimmungen im Serum von Natrium und Kalium und Chlorid sowie im Erythrozyten bei Hypertonikern. Zugleich erlaubt Tab. V eine Übersicht über die bisher publizierten Mineralbestimmungen in Erythrozyten sowie eine Reihe von Ergebnissen bei anderen Krankheitsbildern z. B. Nieren-, Ödemerkrankungen, Myokardinfarkt usw. Die eigene Arbeit behandelt jedoch ausschließlich Untersuchungsergebnisse bei Hypertonikern, deren Mineralbestimmungen ebenfalls nach dem Mikroliterverfahren durchgeführt wurden. (Nach oben gerichtete Pfeile bedeuten Erhöhung gegenüber dem Normalwert, "N" bedeutet keine signifikanten Änderungen, abwärts gerichtete Pfeile bedeuten Erniedrigung). Es muß jedoch eingewendet werden, daß nicht alle Autoren Signifikanzschwellen ihrer Untersuchungsergebnisse mitteilen, so daß nur die von ihnen mitgeteilten Mittelwerte übernommen werden können ohne beurteilen zu können, ob möglicherweise der Streubereich noch in den durch "N" dargestellten Bereich fällt.

D'A m i c o (1958) beschreibt erstmals einen erhöhten Natriumgehalt im Erythrozyten bei 5 Fällen mit essentieller Hypertonie im Vergleich zu Gesunden. In Deutschland wird ein ähnlicher Befund 1960 von Losse und Mitarb. publiziert, nach dem der Natrium- und Wassergehalt im Erythrozyten bei Patienten mit essentiellem Hochdruck mit statistischer Signifikanz erhöht ist. Bei symptomatischer Hypertonie fanden die o. g. Autoren keine Unterschiede zu Normalpersonen. Der Kalium- und Chloridgehalt

Tabelle V

RICHTUNG DER ELEKTROLYTGEHALT-VERÄNDERUNGEN BEI VERSCHIEDENEN KRANKHEITEN NACH DER LITERATUR

Autor	Jahr	Krankheit	Serum			Erythrozyten			
			Na	K	Cl	Na	K	Cl	H ₂ O
D'Amico	1958	essentielle Hypertonie.....	-	-	-	↑	-	-	-
Losse et. al.	1960	essentielle Hypertonie.....	-	-	-	↑	N	N	↑
Gessler	1962	unbehandelte Hypertonie.....	-	N	-	↑	N	-	↑
Gessler	1963	essentielle Hypertonie	↓	↓	-	↑	↑	-	-
Wehmeyer et. al. .	1963	essentielle Hypertonie	-	-	-	↑	↑	-	↑
id.	1963	symptomatische Hypertonie	-	-	-	N	↑	-	N
Seiler et al.	1965	Hypertonie	-	N	-	-	N	-	-
id.	1965	Hypertonie(nach Thiazidbehandlung)	-	↓	-	-	N	-	-
Gross et. al.	1964	Hypertonie	-	-	-	↑	↑	-	-
diese Arbeit	1965	Hypertonie	↓	N	N	↑	↓	↓	-
Ians et. al.	1952	Kalium-Verlust-Syndrom	↓	-	-	-	↓	-	-
Jahrmärker et. al.	1961	Mangelhyponatriämie	↓	-	-	↓	-	-	-
id.	1961	Verteilungshyponatriämie.....	↓	-	-	↑	-	-	-
v. Bubnoff et. al.	1962	Hypokaliämie	-	-	-	-	↓	-	-
Nichols et. al. .	1953	diabetische Azidose	-	-	-	↓	↓	-	N
v. Bubnoff et. al.	1961	klinische Azidose	-	-	-	↓	↓	-	↑
Riecker	1963	Azidose	-	-	-	-	↓	↑	↑

v. Bubnoff et. al.	1962	Alkalose	-	-	-	-	-	-	↑	-	-	↑
Riecker et. al. .	1958	Ödemkrankheiten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
id.	1958	kompensierte Herzinsuffizienz	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	↑
Kessler et. al. .	1961	unbehandelte Ödeme	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	↑
id.	1961	hyponatremische Ödem	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
id.	1961	normonatremische Ödem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gerchikova	1963	Myokardinfarkt(1. Woche)	↑	↑	-	-	-	-	↑	-	-	-
id.	1963	Myokardinf. mit Linksinsuffizienz .	N	N	-	-	-	-	↑	-	-	-
id.	1963	Myokardinfarkt und Shock	N	N	-	-	-	-	↑	-	-	-
Gessler	1961	chronische Nephritis(dekompens.)...	-	↑	-	-	-	-	↑	-	-	-
id.	1961	postoperative akute Anurie	-	↑	-	-	-	-	↑	-	-	-
Braun	1964	Niereninsuffizienz	-	↑	-	-	-	-	↑	-	-	-
Maizels	1936	mikrozytäre Anämie	-	-	-	-	-	-	-	N	N	↑
id.	1936	kongenitale hämolytische Anämie ...	N	N	-	-	-	-	↑	N	N	↓
Tosteson et. al. .	1952	Sichelzellenanämie	N	↑	-	-	-	-	↑	↑	↑	↓
Dowben et. al. ...	1959	pseudohypertrophische Muskulardis- trophie	-	-	-	-	-	-	↑	↑	↑	↓
id.	1959	myopathische Dystrophie	-	-	-	-	-	-	↑	↑	↑	↓
Harrison et. al. .	1952	Meningitis tuberculosa	↓	N	-	-	-	-	↑	↑	↑	↓
Parker et. al. ...	1964	Schizophrenie	-	-	-	-	-	-	↑	↑	↑	↓

N = kein signifikanter Unterschied zum Normalwert
 - = nicht angegeben

Tabelle VI

Na⁺- und K⁺-GEHALT IM ERYTHROZYTEN BEI VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN (Auswertung der Literatur aus Tab.V)

	Anzahl der Krankheiten	Diagnosen	
erhöhtes Natrium	10	1)Hypertonie 2)Verteilungs-Hyponatriämie 3)Alkalose 4)Ödemkrankheit 5)Herzinsuffizienz	6)postoperative akute Anurie 7)Sichelzellanämie 8)Meningitis tuberculosa 9)Schizophrenie 10)pseudohypertrophische Muskulärdystrophie
erniedrigtes Natrium	4	1)Mangelhyponatriämie 2)Azidose	3)Ödem 4)myopathische Dystrophie
erhöhtes Kalium	8	1)Hypertonie 2)Alkalose 3)normonaträmisches Ödem 4)Niereninsuffizienz	5)mikrozytäre Anämie 6)pseudohypertrophische Muskulärdystrophie 7)myopathische Dystrophie 8)Schizophrenie
erniedrigtes Kalium	9	1)Hypertonie 2)Hypokaliämie 3)Azidose 4)Ödem 5)kompensierte Herzinsuffizienz	6)Myokardinfarkt mit Shock 7)chronische Nephritis 8)Kongenitale hämolytische Anämie 9)Sichelzellenanämie
erhöhtes Natrium und erniedrigtes Kalium	5	1)Hypertonie 2)Ödemkrankheit 3)kompensierte Herzinsuffizienz	4)chronische Nephritis 5)Sichelzellenanämie
erniedrigtes Natrium und erhöhtes Kalium	1	1)myopathische Dystrophie	
erhöhtes Natrium und erhöhtes Kalium	5	1)Hypertonie 2)Alkalose 3)postoperative akute Anurie	4)pseudohypertrophische Muskulärdystrophie 5)Schizophrenie
erniedrigtes Natrium und erniedrigtes Kalium	1	1)Azidose	

wies keine wesentlichen Unterschiede zwischen Normalpersonen im Vergleich zu Patienten mit essentiell und symptomatischen Hochdruck auf. Losse und Mitarb. sehen in ihren Befunden eine gewisse Übereinstimmung zu den Ergebnissen von Tobian und Mitarb., die bei menschlichen Hypertonikern einen erhöhten Wasser- und Natriumgehalt in Nierenarterien und Skelettmuskulatur fanden. Bei unbehandelter essentieller Hypertonie fand Gessler (1962) gleichfalls erhöhten Natrium- und Wassergehalt der Erythrozyten. Der Quotient $\text{Na}_{\text{ser}}^+/\text{Na}_{\text{ery}}^+$ war verkleinert und der Kaliumquotient $\text{K}_{\text{ery}}^+/\text{K}_{\text{ser}}^+$ normal. Gessler meint, daß das differente Verhalten des Natrium- und Kaliumquotienten bei unbehandelter Hypertonie als charakteristisch gelten kann. Gessler bestätigt 1963 in weiteren Untersuchungen eine Verminderung des Quotienten $\text{Na}_{\text{ser}}^+/\text{Na}_{\text{ery}}^+$ bei essentieller Hypertonie im Gegensatz zum nephrogen Hochdruck, bei dem eine ähnliche Verminderung nur bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz zu finden sei. Der Quotient $\text{K}_{\text{ery}}^+/\text{K}_{\text{ser}}^+$ wäre bei essentieller Hypertonie etwas erhöht und vergrößere sich unter Chlortalidon. Es wäre nicht möglich differentialdiagnostische Schlüsse aus Serum oder Erythrozytenmineralgehalt zu ziehen, weil ein ständiger Austausch der Kationen Kalium und Natrium durch die Zellmembran stattfindet. Wehmeyer und Losse (1963) berichten, daß bei essentieller Hypertonie der intrazelluläre Natriumgehalt erheblich, der Kalium- und Wassergehalt mäßig höher als beim Gesunden liegen. Dagegen ist bei symptomatischer Hypertonie der Natrium- und Wassergehalt normal, lediglich wäre die intrazelluläre Kaliumkonzentration geringfügig erhöht. Sellar und Mitarb. (1965) fand bei

20 Gesunden und 16 Hypertonikern keine Unterschiede für Magnesium , Kalium und Calcium im Serum sowie in Erythrozyten. Bei 16 Hypertonikern wurde nach Hydrochlorothiazidbehandlung eine erhöhte erythrozytäre Magnesiumkonzentration sowie erniedrigte Magnesium- und Kaliumwerte im Serum festgestellt bei Besserung der Blutdruckwerte . Die Abnahme des diastolischen Blutdrucks ginge parallel mit Änderungen des erythrozytären Magnesium- und Kaliumgehaltes. Seller und Mitarb. meinen, daß die Änderungen des intra- und extrazellulären Magnesiumgehaltes und das Verhältnis zwischen Magnesium und anderen Kationen wahrscheinlich durch Aktivierung der ATP-phase einen Einfluß auf den peripheren vaskulären Tonus ausüben. Gross (1964) beschreibt bei Hypertonie ebenfalls einen erhöhten intraerythrozytären Natriumgehalt (25 mval/l) im Vergleich zu Gesunden mit 18,8 mval/l. Der intraerythrozytäre Kaliumgehalt ist nach Angabe von Gross erhöht.

In Übereinstimmung mit andern Autoren fanden wir bei den von uns untersuchten Patienten mit Hochdruck verschiedener Genese ebenfalls einen erhöhten intraerythrozyten Natriumgehalt mit statistischer Signifikanz. Dagegen fanden wir im Gegensatz zu anderen Autoren , welche einen erhöhten oder normalen Erythrozytenkaliumgehalt bei Hypertonie beschrieben , eine Abnahme des erythrozytären Kaliumgehaltes. Wir glauben, daß die Abnahme des Kaliumgehaltes in Übereinstimmung mit der Zunahme des Natriumgehaltes im Erythrozyten stehen kann. Es wurde überprüft, ob die Vorbehandlung der Patienten einen Einfluß auf die Befunde haben könnte. Von 22 Hypertonikern erhielten jedoch nur 4 Patienten kochsalzarme Diät und intermittierende Gaben von Diuretika, während

der Rest keiner Medikation ausgesetzt war, die nach den gegenwärtigen Kenntnissen Mineralverschiebungen zur Folge haben. Parallel zur Abnahme des Erythrozytenkaliumgehaltes zeigen die eigenen Befunde eine Abnahme des Erythrozytenchloridgehaltes, der leider bei den meisten Autoren nicht untersucht wurde. Aus diesem Grunde ist eine Diskussion mit Ergebnissen der Weltliteratur kaum möglich. Die Ergebnisse sind deswegen interessant, weil aus klinischen Untersuchungen von Martini und Mitarb. (1953) und Holtmeier (1956) bekannt ist, daß Patienten mit essentiellem Hochdruck eine Drucksteigerung nur nach Verabreichung von Natrium und Chlorid, nicht aber nach Gabe eines Mineralsalzes, welchem das eine Kat- oder das andere Anion fehlt, erzeugt werden kann. Die vorliegenden Untersuchungen lassen eine Klärung dieser Frage nicht zu, da es sich nicht um Untersuchungen an Hypertonikern unter Mineralsalzbelastungen handelt. Auch scheinen Vergleiche des Verhaltens zwischen der erythrozytären Chloridkonzentration und dem intrazellulärem Chloridgehalt auf Grund des unterschiedlichen Konzentrationsverhältnisses kaum möglich, während im Erythrozyten Chlorid und Kalium quantitativ überwiegen und das Anion Chlorid offensichtlich dem quantitativ vorwiegendem Kation Kalium folgt, überwiegt intrazellulär Chlorid nicht den Natriumanteil, sondern umgekehrt dominiert Natrium mit 30 mval/l über den Chloridanteil um ca. 10 mval/l, während nach neueren Untersuchungen eine noch geringere Chloridkonzentration intrazellulär beschrieben

wird. Auch erscheint es schwierig einen globalen Vergleich zwischen dem Mineralvorkommen in Erythrozyten und im intrazellulärem Bereich vorzunehmen, da dortige Mineralkonzentrationen organabhängig unterschiedlich vorkommen. Es zeigt sich erneut, wie schwierig Rückschlüsse von Ergebnissen der erythrozytären Mineralkonzentration im Vergleich zu intrazellulären Verhältnissen sind, zumal wenn völlig unterschiedliche Konzentrationsbereiche der einzelnen Mineralien und hierdurch veränderte Austauschbedingungen vorliegen.

Der Natriumgehalt im Serum bei Hypertonikern ist im Vergleich mit Gesunden nach unseren Befunden erniedrigt. Da die Mehrzahl der Autoren keine Vergleichswerte im Serum bei ihren Natriumbestimmungen im Erythrozyten bei Hypertonikern angeben, sind Vergleiche mit der Literatur leider kaum möglich. Nur Gessler berichtet über Verminderung des Natriumquotienten ($\text{Na}_{\text{ser}}^+ / \text{Na}_{\text{ery}}^+$) d. h. Vermehrung des erythrozytären Natriumgehaltes und Verminderung des Natriumserumgehaltes, einem Befund, der mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Als Ergänzung zu Tab. V wird auf Tab. IX verwiesen, welche bei Hypertonikern einen unveränderten Calciumgehalt mit $4,77 \pm 0,85$ in Serum erwähnt, der nicht vom Normalgehalt Gesunder abweicht. Dagegen ist der Calciumgehalt in Erythrozyten mit $0,59 \pm 0,29 \text{ mval/l}$ über das Doppelte im Vergleich zum Gesunden mit $0,26 \pm 0,18 \text{ mval/l}$ Calcium erhöht. Calcium wurde in Tab. V nicht aufgenommen, da Literaturangaben nicht vorliegen. Ohne diesen Befund zunächst

deuten zu können, kann festgestellt werden, daß der Calciumgehalt im Serum zwanzigfach über demjenigen des Erythrozyten liegt und auf Grund der signifikanten Zunahme des erythrozytären Calciumgehaltes auf wesentliche Störungen der Austauschvorgänge zwischen Serumcalcium und Erythrozytencalcium an und in der Membran zu schließen ist. Lediglich Hald und Mitarb. geben für Calcium (1937) einen Bereich von 0 bis 1,4 mval/l ohne Angabe des Streubereichs an, der uns jedoch nicht verwertbar erscheint.

Die wichtigen Befunde über die Veränderung des Calciumgehaltes in Erythrozyten bei Hypertonikern zeigen erneut wie schwierig und komplex die Verhältnisse nicht nur beim Hochdruck, sondern wahrscheinlich auch bei anderen Erkrankungen sind und daß sich ursächliche Rückschlüsse nicht allein auf das Verhalten eines Ions beschränken können, sondern grundsätzlich die Analyse und Betrachtung aller erfaßbarer Mineralien möglichst im Vergleich mit intrazellulären Gewebeanalysen erfordern. Tab. V zeigt im oberen Teil übersichtlich wie unterschiedlich die Auffassungen der verschiedenen Autoren sowohl hinsichtlich der Ergebnisse ihrer Mineralbestimmungen in Erythrozyten, als auch des Umfangs ihrer Untersuchungen sind. Wir stimmen mit der Mehrzahl der Untersuchungen in der Ansicht überein, daß bei essentiellem Hochdruck die Natriumkonzentration im Erythrozyten erhöht ist. Während einzelne Einwände sich bereits beim symptomatischen Hochdruck ergeben und differentere Ergebnisse der Literatur über das Verhalten der Kaliumkonzentration vorliegen, wurden zahlreiche Mineralien in Erythrozyten nicht bestimmt. Offensichtlich läßt sich bereits jetzt sagen, daß außer

Natrium auch der Calciumgehalt bei Hypertonikern in Erythrozyten erhöht ist.

Es wird noch erwähnt, daß unsere Untersuchungen bei Kalium und Chlorid im Serum (in Tab. V) keine Abweichungen von den Serumbestimmungen bei Hypertonikern zeigten und nach Tab. IX sich gleichfalls bei Gesunden und Hypertonikern gleiche Magnesiumwerte im Serum ergaben.

Tab. V gibt zugleich übersichtlich Auskunft über das Verhalten der Erythrozytenmineralien im Vergleich zum Serum bei zahlreichen anderen Erkrankungen an Hand von Angaben der Weltliteratur.

Lans und Mitarb. (1952) beschrieben bei 25 Patienten einer Gruppe von 42 mit Kaliumverlustsyndrom niedrige Werte des Erythrozytenkaliums. Intravenöse Zufuhr von Kalium bei Normalpersonen blieb ohne Wirkung auf den erythrozytären Kaliumgehalt, während Patienten mit erniedrigtem Erythrozytenkalium eine Normalisierung der Kaliumkonzentration schon nach 48 Stunden zeigten. Nach Lans und Mitarb. ergeben Serumkaliumbestimmungen einen mindestens ebenso zuverlässigen Index für einen Kaliummangel im Erythrozyten als die Bestimmungen des erythrozytären Kaliums. Andererseits muß aus diesen Beobachtungen geschlossen werden, daß eine erniedrigte Erythrozytenkaliumkonzentration noch lange nicht intrazellulären Kaliummangel widerspiegelt, zumal bekanntlich in zahllosen Fällen ausgeprägter intrazellulärer Kaliummangel durchaus-

mit normalen Serumkaliumwerten oder leicht erniedrigten Serumkaliumkonzentrationen einhergehen kann und intrazellulärer Kaliummangel häufig auch nicht durch elektrokardiographische Untersuchungen erfaßt werden kann.

Nach Jahrmärker, v. Bubnoff und Riecker (1961) ist zwischen zwei verschiedenen Hyponatriämiesyndromen zu unterscheiden und zwar einmal zwischen Mangelhyponatriämie infolge Verlust oder Entzug von Natrium oder vermehrter Zufuhr von H_2O und zum anderen infolge Störung der extra- intrazellulären Natriumverteilung im Sinne einer Verteilungshyponatriämie. Nach Angabe der Autoren ergibt sich aus Tab. V, daß mittels Bestimmung der Natriumkonzentration im Erythrozyten signifikante Änderungen bei beiden Hyponatriämiesyndromen bestehen, in dem Natriumverluste sowohl zu einem gleichsinnigen Absinken von Plasma- und Erythrozytennatrium führen, während bei Verteilungsstörungen z. B. infolge Kreislaufdekompensation, Rekompensation usw. trotz erniedrigtem Serumnatrium erhöhte Erythrozytennatriumwerte gefunden werden. v. Bubnoff und Riecker (1963) bestätigen ebenfalls bei Hypokaliämie im Serum erniedrigtes intraerythrozytäres Kalium. Bei bestimmten Störungen im Säurebasengleichgewicht z. B. metabolischer Azidose ist nach Riecker und v. Bubnoff bei normalen Serumkaliumgehalt jedoch eine Verminderung des erythrozytären Kaliumgehalts feststellbar. Nichols und Nichols (1953) fanden in 9 Fällen von diabetischer Azidose Abnahme der Natriumkaliumwerte im Erythrozyten. Leider werden die Serumelektrolyte nicht angegeben. Riecker und

v. Bubnoff (1960, 1961) berichten über ähnliche Beobachtungen bei klinischer Azidose mit Verminderung des Natriumkaliumgehaltes im Erythrozyten und Zunahme des erythrozytären Wassergehaltes bei normalem Serumkaliumgehalt. Riecker (1963) beschreibt, daß bei klinischer sowie experimenteller Azidose der erythrozytäre Kaliumgehalt im Gegensatz zum normalen Serumkaliumgehalt erniedrigt ist. Nach Riecker führt eine Zunahme der intrazellulären Wasserstoffionenkonzentration entsprechend dem Donnan-Gleichgewicht zu einer Verminderung des Natrium-Kaliumgehaltes in Erythrozyten. Ebenso bestehen bei klinischen Fällen mit metabolischer Azidose eine Verminderung des erythrozytären Kaliumgehaltes (im Verhältnis von 2 H^+ -Ionen für 1 K^+ -Ion Riecker (1963).

Bei Ödemerkrankungen verschiedener Genese haben Riecker und v. Bubnoff (1958, 1960) wiederholt, wie dies auch aus Tab. V hervorgeht, eine Zunahme des erythrozytären Natriumgehaltes und Verminderung der Kaliumkonzentration in Erythrozyten unter signifikantem Anstieg des Natrium-Kalium-Quotienten beschrieben. Diese Ergebnisse entsprechen unseren ebenfalls mit statistischer Signifikanz erhobenen Befunden bei Hypertonikern (s. Tab. V und IX). Somit zeigt sich, daß die Zunahme des Natrium-Kalium-Quotienten differentialdiagnostisch bei verschiedenen Erkrankungen feststellbar und nicht für eine ^{osmot.} differentialdiagnostisch auswertbar ist. Da jedoch alle Autoren eine Zu-

nahme des Natriumgehaltes im Erythrozyten bei essentieller Hypertonie festgestellt haben, erscheint es erforderlich, diese Veränderungen im Rahmen der gesamten Abweichungen des Mineral- und Wasserhaushaltes auch unter Berücksichtigung der Berechnung anderer Quotientenverhältnisse, wie dies in Abb. 5 und 10 eingangs geschehen ist, zu betrachten, wenn man versuchen will typische Veränderungen zu erfassen. Kessler und Mitarb. weichen mit ihren Befunden von Riecker und Mitarb. ab. Kessler und Mitarb. (1961)(s. Tab. V) unterscheiden zwischen unbehandelten, hyponaträmischen und normonaträmischem Ödem, finden aber in keinem Fall eine Zunahme des erythrozytären Natriumgehaltes und ebenfalls im Gegensatz zu Riecker bei normonaträrischen Ödemen eine Zunahme des Kaliumgehaltes. Gerchikova (1963) beschreibt bei Myokardinfarkt eine Vermehrung des Natrium-Kalium-Gehaltes im Serum während der ersten Wochen. Eine Vermehrung des Natriumgehaltes im Erythrozyten wurde bei Linksinsuffizienz festgestellt, bei Verminderung des Erythrozytenkaliumgehaltes nur unter Schocksituation.

Elektrolytbestimmungen im Serum und Erythrozyten bei Nierenerkrankungen wurden von Gessler (1961), Braun (1964) und Gessler und Planz (1965) publiziert. Braun fand bei Niereninsuffizienz eine Vermehrung des Kaliumgehaltes im Serum sowie in Erythrozyten. Gessler beschreibt bei kompensierter chronischer Nephritis keine Abweichung von gesunden Probanden. Aber bei Dekompensation mit Azotämie

findet er mit zunehmender Azidose Verkleinerung des Quotienten K_{ery}^+/K_{ser}^+ und Vermehrung des Erythrozytennatriumgehaltes. Tab. VII gibt weiterhin Auskunft über das Verhalten von Erythrozytenmineralien bei verschiedenen Erythropthyen. Maizels (1936) fand bei mikrozytärer Anämie erhöhten erythrozytären Kalium- und Wassergehalt und normalen Natrium- und Chloridgehalt. Bei kongenitaler hämolytischer Anämie beschreibt er erniedrigten Kalium- und Wassergehalt. Tosteson und Mitarb. (1952) fand bei Sichelanämie erhöhten Natriumgehalt im Erythrozyten und erniedrigten Kaliumgehalt zugleich bei erhöhten Serumkaliumgehalt. Clarkson und Mitarb. (1955) beschreibt bei Sichelzellenanämie Zunahme der Natriumkonzentration im Erythrozyten durch vermehrten Natrium eintritt in den Erythrozyten und verminderten Natriumabfluß.

Auch in einem eigenen Fall von Sichelzellanämie (Grieche) wurde eine signifikante Zunahme des intra- erythrozytären Natriumgehaltes mit Werten von 22,5 mval/l Natrium gefunden.

Tab. V gibt zum Vergleich gegenüber den Befunden bei Hypertonikern eine weitere Übersicht im unteren Teil über das Verhalten bei einer Reihe von Myopathien. Dowben und Holley (1959) beschreiben bei pseudohypertrophischer muskulärer Dystrophie einen erhöhten erythrozytären Natrium- und Kaliumgehalt und bei myopathischer Dystrophie gegensinnige Veränderungen des Erythrozytennatriumkaliumgehaltes mit erhöhtem Erythrozytenkalium und erniedrigtem Erythrozytennatrium.

Tabelle VII

MAGNESIUMGEHALTE NACH DER LITERATUR BEI SERUM UND ERYTHROZYTEN			
Autor	Jahr	Serum (mval/l)	Erythrozyten
Kramer et al.	1922	2,5	4
Greenberg et al.	1933	-	5,43 $\pm$ 0,43
Hald et al.	1937	1,8	4,8
Snyder et al.	1942	1,8	3,2
Orange et al.	1951	-	5,25
Albert et al.	1958	1,6 $\pm$ 0,4	-
Carubelli et al.	1958	-	5,29
Smith et al.	1959	1,80 $\pm$ 0,13	5,29 $\pm$ 0,34
Lewis	1960	-	4,78 $\pm$ 0,37
Kapitola et al.	1961	2,05	5,51
Wallach et al.	1962	-	5,3 $\pm$ 0,53
Hänze et al.	1963	1,73	7,30
Volkov et al.	1963	1,9	5,6
Erlandson et al.	1965	1,94	4,83 $\pm$ 0,77
Rizek et al.	1965	2,0 $\pm$ 1,15	5,30 $\pm$ 0,53
Stiles et al.	1965	-	5,16 $\pm$ 0,41
diese Arbeit	1965	1,48 $\pm$ 0,16	3,7 $\pm$ 0,26

Harrison und Mitarb. beschreiben 1962 bei Meningitis-tuberculosa einen erhöhten Erythrozytennatriumgehalt und erniedrigte Natrium- und Chloridwerte im Serum. Parker und Hoffman (1944) berichten bei Schizophrenie über erhöhte erythrozytäre Natrium- und Kaliumwerte. Infolge Morbus Addison stellten Koczorek und Mitarb. (1959) unter Aldosteroneinfluß Vermehrung des Natrium- und Verminderung des Kaliumgehaltes im Erythrozyten fest. Herbing er (1964) beschreibt bei 22 Fällen mit Adipositas im Vergleich zu 50 Normalpersonen keine unterschiedlichen Werte der intra- und extrazellulären Natrium- und Kaliumkonzentration.

Appel (1965) konnte bei 138 Untersuchungen an Schwerkranken verschiedener Ursache in ca. 30 % eine Abweichung der Ergebnisse der Erythrozytenkonzentrationen von den Plasmawerten feststellen. Aus diesem Grunde hält er Mineralbestimmungen im Erythrozyten als eine unbedingt notwendige Ergänzung üblicher Untersuchungen, um näheren Aufschluß zwischen Natrium- und Kaliumverschiebungen im intrazellulärem Raum erfassen zu können, die nicht aus Serumanalysen allein hervorgehen. Die Übersicht von Tab. V und die vorangegangene Schilderung zeigt jedoch, wie vielfältig und schwierig die Deutung der Erythrozytenmineralbestimmungen bei verschiedensten Erkrankungen ist, und daß sich nach den bisherigen Ergebnissen keine typischen einheitlichen Ergebnisse für nur eine Erkrankung erfassen lassen.

Magnesiumbestimmungen werden in letzter größere Bedeutung zugemessen. Aus diesem Grunde wird eingehend auf Ergebnisse der Literatur in Tab. VII und VIII eingegangen. Tab. VII schildert die bisherigen Ergebnisse der Weltliteratur mit Angabe von Normalbereichen im Serum und Erythrozyten im Vergleich zu eigenen Befunden. Wir verweisen auf die bereits ausführlich erfolgte Beschreibung von Tab. VII.

Tab.VIII gibt Auskunft über Magnesiumbestimmungen im Serum und Erythrozyten bei verschiedenen Erkrankungen und zwar Fälle mit Hypertonie, Niereninsuffizienz, Hypo- und Hyperthyreose, Bluterkrankungen, Alkoholismus und Lebererkrankungen. Albert und Mitarb. (1958) beschrieben bei 26 unkomplizierten Fällen mit Hypertonie im Vergleich zu 43 Gesunden einen erniedrigten Serummagnesiumgehalt, bei urämischer Komplikation in 4 Fällen erhöhtes Serummagnesium. Erythrozytenanalysen fehlen. Sella und Mitarb. fanden bei 20 Gesunden und 16 Hypertonikern unveränderte Werte für Magnesium und Calcium im Serum und Erythrozyten, aber nach Thiazidbehandlung erniedrigtes Serumkalium und Zunahme des Erythrozytenkalium. Sella und Mitarb. vermuten, daß Vermehrung des intrazellulären Magnesiums eine Vermehrung der ATP-Aktivität bewirkt, in deren Folge eine Zunahme des aktiven Natrium- und Kaliumtransportes durch die Membran und Vermehrung des Membranpotentials sowie Verminderung des vaskulären Tonus eintritt.

Die eigenen Befunde ergeben bei Hypertonikern verschiedener Genese keinerlei Unterschiede zu Gesunden, sowohl hinsichtlich des Serummagnesiumgehaltes als auch der Erythrozytenmagnesiumkonzentration.

Bei Niereninsuffizienz stimmen die Befunde von Smith und Mitarb. (1959), Kapitola und Mitarb. (1961), Wallach und Mitarb. (1962) und Hänzle und Mitarb. (1963) überein, welche erhöhte Werte des Serum- und Erythrozytenmagnesiums fanden. Kapitola und Mitarb. finden, daß erhöhte Serummagnesiumwerte in unmittelbarer Abhängigkeit vom Anstieg des Rest-N stehen.

Tabelle VIII

RICHTUNG DER MAGNESIUMGEHALT-VERÄNDERUNGEN BEI VERSCHIEDENEN KRANKHEITEN NACH DER LITERATUR

Autor	Jahr	Krankheit	Serum	Erythrozyten
Albert et al. id.	1958 1958	Hypertonie..... Hypertonie und Urämie	↓ ↑	- -
Seller et al. id.	1965 1965	Hypertonie	N	N
diese Arbeit	1965	Hypertonie nach Thiazidbehandlung ... Hypertonie	↓ N	↑ N
Smith et al. Kapitola et al. ..	1959 1961	Niereninsuffizienz	↑	↑
Wallach et al.	1962	Niereninsuffizienz	↑	↑
Hänze et al. id.	1963 1963	Niereninsuffizienz	↑	↑
Wallach et al. Rizek et al.	1962 1965	akute Niereninsuffizienz	N	-
Wallach et al. Rizek et al.	1962 1965	chronische Niereninsuffizienz	↑	↑
Wallach et al. Rizek et al.	1962 1965	Hypothyreose	↑	-
Wallach et al. Rizek et al.	1962 1965	Hypothyreose	↑	N
Wallach et al. Rizek et al.	1962 1965	Hyperthyreose	↓	↓
Bottini	1960	Hyperthyreose	↓	N
Eriandson et al. . id.	1965 1965	Erythroblastosis fetalis	↑	-
id.	1965	Thalassämie major	↓	↑
id.	1965	Sichelzellenanämie	N	↑
id.	1965	hereditäre Sphärozytose	N	↑
Smith et al. Fankushen et al. .	1959 1964	Delirium tremens	↓	↓
Wallach et al. id.	1962 1962	Alkoholismus	↓	-
Wallach et al. id.	1962 1962	Hepatitis epidemica	-	↓
id.	1962	Cirrhosis	↓	-

N = kein signifikanter Unterschied zum Normalwert

- = nicht angegeben

Jedoch wurde eine Abhängigkeit der Zunahme des Erythrozytenmagnesiums vom Rest-N nicht gesichert.

Hänze (1963) konnte eine negative Korrelation zwischen erythrozytärem Magnesiumgehalt und Serumbikarbonat-spiegel beobachten. Das Erythrozytenmagnesium lag umso höher, je ausgeprägter die metabolische Azidose war. Der erythrozytäre Magnesiumaustausch verläuft nach Hänze und anderen außerordentlich langsam. Aus diesem Grunde folge bei Entwicklung akuter Niereninsuffizienz die Zunahme des erythrozytären Magnesiums erst nach einer längeren Latenzzeit von 8 bis 14 Tagen. Während die eigenen Normalwerte für Magnesium im Serum 1,48 mval/l betrugen, wurde von uns in einem Fall bei mehrfachen Bestimmungen eine Zunahme des Magnesiumgehaltes im Serum auf Werte zwischen 1,64 bis 2,0 mval/l gefunden und im Erythrozyten von einem Normalbereich von 3,70 mval/l auf Werte zwischen 4,9 bis 5,27 mval/l Magnesium.

Gewisse Beachtung fanden Magnesiumanalysen im Serum und Erythrozyten auch bei Schilddrüsenfunktionsstörungen. Wallach und Mitarb. fanden bei Hypothyreose erhöhtes Magnesium im Serum und bei Hyperthyreose erniedrigte Magnesiumwerte im Serum sowie im Erythrozyten. Rizek und Mitarb. (1965) haben auch bei Hypothyreosen und bei Hyperthyreosen erniedrigtes Magnesium im Serum sowie eine Normalisierung des Wertes nach Behandlung beobachtet. Im Erythrozyten haben Rizek und Mitarb. bei Hyperthyreose jedoch normale Werte gefunden. Da sich Differenzen bei erythrozytären Magnesiumbestimmungen ergaben,

meinen die Autoren, daß Serummagnesiumbestimmungen einen verlässlicheren Anhalt bei Schilddrüsenerkrankungen abgeben würden. Magnesiumbestimmungen im Serumerythrozyten liegen auch bei Erythropathie vor. Bottini (1960) beobachtete bei Erythroblastosis fetalis erhöhten Magnesiumgehalt im Serum. Erlandson und Mitarb. (1965) fanden im Erythrozyten erhöhte Magnesiumwerte bei Thalassämie major, Sichelzellenanämie und hereditärer Sphärozytose, insbesondere bei Patienten im Lebensalter über 14 Jahre. Im Serum waren die Werte entweder normal bei Sichelzellenanämie und hereditärer Sphärozytose und erniedrigt bei Thalassämie major. Ginsburg und Mitarb. (1962) fanden bei Patienten mit erhöhter Retikulozytenzahl erhöhtes Erythrozytenmagnesium. Möglicherweise enthalten die erythrozytären Vorstufen einen erhöhten Magnesiumgehalt. Bei akutem und chronischem Alkoholismus bzw. Delirium tremens wurden erniedrigte Magnesiumwerte im Serum und Erythrozyten von Smith und Mitarb. (1959) und Fankushen und Mitarb. (1964) mitgeteilt. McColister und Mitarb. (1960) glauben, daß Alkoholzufuhr eine spezifische Magnesiumdiurese auslöse, während Hänze (1964) bei schwerem chronischen Alkoholismus mangelhaftes Nahrungsangebot an Magnesium bei zwar ausreichender kalorischer Zufuhr annimmt, aber Mangel an Eiweiß und pflanzlichen Kohlehydraten. Der Magnesiummangel wäre auch an einem erniedrigten Serummagnesiumspiegel zu erkennen. Fankushen und Mitarb. (1964) erwähnen dauernde Verluste durch Urin und Magendarmtrakt. Bekanntlich lösen erhöhte Flüssigkeitszufuhr z. B. bei Infusionstherapie ohne zusätzlicher

Gabe von Magnesium und hohe Trinkmengen ohne ausreichende Magnesiumzufuhr gleichfalls eine Magnesiumdiurese aus, in deren Folge es zu schwerem Magnesiummangel mit Krämpfen kommen kann. Wallach und Mitarb. (1962) beschreiben Hypomagnesiämie im Serum bei Leberzirrhose, bei Hepatitis epidemica jedoch normale Serummagnesiumwerte, aber erniedrigte Erythrozytenmagnesiumwerte.

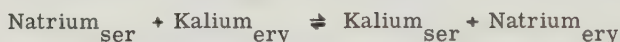
Bei eigenen Magnesiumanalysen in Erythrozyten ergab sich auffälligerweise bei Patienten mit Herzinfarkt, welche keine Störung der Nierenfunktion zeigten, ein deutlich erhöhtes Erythrozytenmagnesium mit Werten von 5,75 mval/l und 5,98 mval/l gegenüber einem Normalwert von $3,70 \pm 0,26$ mval/l noch 4 Wochen nach dem Infarktgeschehen nachweisbar. Die genannten Resultate bedürfen weiterer Bestimmungen, zumal in letzter Zeit Therapiemaßnahmen bekannt wurden, daß Herzinfarkte mit Magnesiumsalzen behandelt werden und dies in einem gewissen Kontrast zu den geschilderten Ergebnissen steht.

Austausch Gleichgewichtskonstante

Ein gewisser Vorteil von Elektrolytuntersuchungen an Erythrozyten liegt darin, daß die zu untersuchenden Zellen in dem Medium, mit dem sie in Gleichgewicht stehen, und von dem sie umgeben werden, zusammen studiert werden können, ohne daß man zu allzu unphysiologischen Maßnahmen wie Umspülung mit künstlich angesetzten Lösungen usw. greifen muß. Da es gelang mittels Anwendung des Mikroliterverfahrens und Waschens der Erythrozyten, wie einleitend bereits ausgeführt, mögliche Verfälschungen durch Einschluß von umgebenden Material wie Plasma zu vermeiden und reproduzierbare Werte für die verschiedenen Elektrolyte zu erhalten, erschien es auch angebracht den Versuch einer Berechnung der Gleichgewichtskonstante zwischen Natrium und Kaliumverhältnis extra- und intrazellulär durchzuführen. Die Einzelergebnisse sind in Abb. 5 für Gesunde und 10 für Hypertoniker dargestellt und zeigen beträchtliche Differenzen. Während beim Gesunden eine enge Gauß'verteilung und ein Natrium/Kalium-Austausch zwischen Serum und Erythrozyt in einer Größenordnung von $2,81 \times 10^{-3} \pm 0,80$ besteht ist die Gauß'verteilung beim Hypertoniker wesentlich weiter (Abb. 10), welche man als Störung der Steuerung des Natrium-Kalium-Austausches zwischen Serum und Erythrozyten deuten kann bei einer Zunahme der Natrium-Kalium-Austauschkonstante auf nahezu den doppelten Bereich um $5,39 \times 10^{-3} \pm 1,90$. Ob dieser Befund allein für Patienten mit Hypertonie charakteristisch ist, läßt sich solange nicht sicher aussagen, als keine vergleichende Untersuchungen über andere Krankheitsbilder vorliegen. Ein Vergleich mit Arbeiten der Weltliteratur ist leider nicht möglich, da praktisch kaum ähnliche Berechnungen vorliegen. Insbesondere aber infolge differenter

Analysemethoden andere Normalbereiche und abweichende Werte bei Hypertonien und anderen Erkrankungen beschrieben sind. Wir müssen uns deshalb in der vorliegenden Arbeit darauf beschränken, auf die Möglichkeit derartiger Berechnungen hinzuweisen,

Weiterhin erscheint es erlaubt der Hypothese der Betrachtung der Erythrozytenmembran als semipermeable Membran für bestimmte Ionen eine Hypothese gegenüberzustellen, in dem der Erythrozyt im Modellvorstellung als ein kaliumselektiver Kationenaustauscher betrachtet wird, bei dem das Austauschgleichgewicht



durch die Gleichgewichtskonstante

$$K = \frac{[\text{K}^+]_{\text{ser}} \cdot x[\text{Na}^+]_{\text{ery}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ser}} \cdot x[\text{K}^+]_{\text{ery}}}$$

bestimmt wird. Das Gleichgewicht liegt auf der linken Seite der Gleichung (Abb. 5). Die Gleichgewichtskonstante ist demnach kleiner als 1 und die Reaktion läuft freiwillig von rechts nach links ab. Entsprechend der thermodynamischen Ableitung des Massenwirkungsgesetzes ist die maximale Arbeit, welche einen Prozeß zu liefern vermag, bestimmt durch das Produkt aus der universellen Gaskonstante, der absoluten Temperatur und dem natürlichen Logarithmus der Gleichgewichtskonstante. Wenn man nach allgemeiner Vereinbarung die von einem System abgegebene Arbeit negativ zählt, muß man auch dieses Produkt mit negativem Vorzeichen nehmen. Bei isothermer und reversibler Führung des Prozesses bzw. der in den einzelnen Organismen sich abspielenden Prozesse ist zu erwarten, daß die gefundenen Werte für die freie Energie stochastisch um einen Mittelwert verteilt sind und viel mehr

die einer Exponentialfunktion hiervon proportionale Gleichgewichtskonstante ; mit anderen Worten: Es ist auch durch das Massenwirkungsgesetz bei Vorliegen eines echten Austauschgleichgewichtes eine lognormale Verteilung der errechneten Gleichgewichtskonstante anzunehmen. In der Tat zeigt sich, daß der Streubereich der Verteilung der aus den Einzelwerten errechneten Gleichgewichtskonstante 33% niedriger ist als die Gesamtsumme der Einzelstreuungen oder vier Komponenten (46%) . Wir finden für die Austauschgleichgewichtskonstante einen Wert von $2,81 \times 10^{-3}$, welcher bei Körper - temperatur (37°C) einer maximalen Arbeit von 3620 cal/Mol entspricht. Bei Annahme eines mittleren Erythrozytenvolumens von 85×10^{-15} l ergibt sich auf den Einzelerythrozyt bezogen (bei einem Durchschnittskaliumgehalt von 88×10^{-3} Mol Kalium/l Erythrozyten = $7,48 \times 10^{-15}$ Mol Kalium pro Erythrozyt = $4,5 \times 10^9$ Atome Kalium pro Erythrozyt) ein Betrag von $1,14 \times 10^{-3}$ erg pro Erythrozyt, um das Gesamtkalium aus einem Erythrozyten zu entfernen; dies kann physiologischer weise jedoch niemals vorkommen. Die Berechnung einer erhöhten Austauschgleichgewichtskonstante bei Hypertonikern weist darauf hin, daß im Vergleich zu Gesunden bei Hochdruckkranken auch mehr Energie zur Aufrechterhaltung der Gleichgewichtslage aufgewendet werden muß. Die Errechnung der freien Energie läßt sich nach der Formel

$$F = - RT (\ln K - \ln K') \quad (1)$$

berechnen, auf die jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden kann. Wir verweisen auf die bekannten Literaturstellen: Brdicka, R. Grundlagen der physikalischen Chemie, 3. Aufl. Berlin 1962 (S. 374 und 821).

(1) R = allgemeine Gaskonstante; T = absolute Temperatur in $^{\circ}\text{K}$; K und K' = Austauschgleichgewichtskonstante bei Gesunden und Hypertonikern

Berechnung von verschiedenen Quotienten (Natrium/Kalium,
Kalium/Natrium-Quotienten usw.)

Die Berechnung verschiedener Quotienten, insbesondere ihr Vergleich mit der Weltliteratur ist schwierig, da aus methodischen Gründen nicht nur relativ abweichende Werte bei verschiedenen Erkrankungen berichtet werden, sondern auch absolute Unterschiede bestehen. So werden in einem Fall neben erhöhtem Natrium im Erythrozyten bei Hypertonie auch erhöhtes Kalium, im anderen Fall normales Kalium, im dritten Fall erniedrigtes Kalium beschrieben. Dementsprechend ergeben sich abweichende Rechnungen und Interpretationen des Natrium/Kalium-Quotienten sowie aller damit weiter zusammenhängender Berechnungen für Mineralbestimmungen des extrazellulären Raumes usw. Tab. V gibt über die unterschiedlichen Befunde der Autoren hinreichend Überblick, die bereits eingehend diskutiert wurden. Nicht zuletzt bildete die Betrachtung der sehr differenten Werte der Weltliteratur die Ursache der vorliegende Dissertationsarbeit durchzuführen, um festzustellen, welche Gründe den unterschiedlichen Wertangaben zugrunde liegen. Auch die Tatsache, daß nach übereinstimmender Ansicht der Mehrzahl der Autoren Natrium im Erythrozyten erhöht ist, läßt doch nicht die Schwierigkeiten bei Berechnung von Quotienten vermindern, wenn die einen Autoren ihren Rechnungen Natriumkonzentrationen von 21,2 mval/l im Erythrozyten zugrunde legen, andere 16,8 oder 10,3 oder wie dies in unseren eigenen Berechnungen der Fall ist Wertangaben um 7,85 mval/l Na. Wenn man auch einschränken kann, daß die jeweiligen Autoren unter Beibehaltung methodischer Fehler nur

relative Abweichungen in Abhängigkeit von ihrer Analyse beschreiben, darf man nicht außer acht lassen, daß weitere Schwierigkeiten durch identische Fehler bei Kaliumanalysen usw. auftreten. Auch hier differieren die Autoren mit Werten zwischen 146,3 mval bis 68 mval/l Kalium im Erythrozyten, ganz unabhängig von der Tatsache, daß gerade bei Kaliumanalysen nicht nur relative, sondern absolut differente Ergebnisse beschrieben werden. Voraussetzung vergleichender Untersuchungen mit der Weltliteratur wäre also zunächst eine Beseitigung der methodischen Schwierigkeiten bei Mineralbestimmungen im Erythrozyten, dem eigentlichen Thema der hier vorgelegten Dissertationsarbeit. Wir hoffen auch, daß es an Hand der Übersichtstabellen der Weltliteratur (Tab. I, II und V) klar ersichtlich ist, wie wichtig grundlegende methodische Untersuchungen über Bestimmungen des Mineralgehaltes im Erythrozyten sind und wie different die Angaben der verschiedenen Autoren und ihrer Interpretation sind.

Eine Auswertung bzw. vergleichende Gegenüberstellung ergibt sich aus Tab. V-VI. Für die am häufigsten untersuchten Elektrolyte Natrium und Kalium läßt sich feststellen, daß Erythrozytenanalysen von 28 Autoren bei 12 verschiedenen Krankheitsgruppen durchgeführt wurden. Die Auswertung zeigt, daß erhöhte Natriumkonzentration im Erythrozyten bei verschiedenen Erkrankungen beschrieben wird und nicht als typisch für ein Krankheitsbild interpretiert werden kann. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren findet bei Erkrankungen mit Hypertonie erhöhtes Erythrozytennatrium, aber auch bei Ödemerkrankungen usw.

In gleicher Weise wird erhöhtes Erythrozytenkalium bei zahlreichen Erkrankungen beschrieben und beschränkt sich nicht auf Hypertonien, bei denen wir bei Anwendung des Mikroliterverfahrens im Gegensatz zu zahlreichen anderen Autoren erniedrigte Werte fanden, die wiederum nicht allein bei Bluthochdruck, sondern auch bei anderen Erkrankungen beschrieben werden. Ein wesentliches Ergebnis unserer Untersuchungen beruht also in der Feststellung, daß nur das Ionogramm unter Voraussetzung Anwendung exakter chemisch analytischer Mineralbestimmungen und vergleichender Berechnungen zur extrazellulären Mineralkonzentration und nach Möglichkeit auch im Vergleich zu intrazellulären Analysen, die z. Zt. noch nicht routinemäßig durchführbar sind, uns näheren Aufschluß über typische Veränderungen bei Bluthochdruckerkrankungen geben können. Wir schließen uns der Meinung an, daß auch bei Hypertonie Natrium im Erythrozyten erhöht ist, aber neigen zur größten Vorsicht gegenüber weiteren Interpretationen, da z. B. auch Calcium um ein Vielfaches signifikant bei Hypertonie erhöht ist. Es steht zu erwarten, daß bei systematischer Untersuchung weiterer Mineralien neue Gesichtspunkte auftreten, die uns Zusammenhänge zwischen Mineralhaushalt und Hypertonie näher bringen.

Abschließend sollen kurz einige Interpretationen der Literatur über das Verhalten des Natrium/Kalium-Quotienten erwähnt werden. Rieker (1958, 1960, 1961) beschreibt den Natrium/Kalium-Quotienten $\frac{Na^+}{K^+}_{ery} = \text{Normalwert } 0,203 \pm 0,0087$.

- Bei Ödemerkrankungen (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotischem Syndrom) ist regelmäßig ein Anstieg des $\frac{Na^+}{K^+}$ Quotienten ($m = 0,29$) zu beobachten.

- Bei kompensierter Herzinsuffizienz ist der Anstieg etwas kleiner ($m = 0,25$).

Außerdem wurden die nachfolgenden anderen Quotienten berechnet :

$$\text{Cl}_{\text{ery}}^- / \text{Cl}_{\text{ser}}^- = \text{Normalwert } 0,65 - 0,85$$

Bei Azidose wurde ein Anstieg des Quotienten beobachtet.

$\text{K}_{\text{ery}}^+ / \text{K}_{\text{ser}}^+$. Bei Azidose gäbe es eine Verminderung des Quotienten (wegen Verminderung des K_{ery}^+ , wie schon erwähnt wurde) (Riecker)

Gessler (1961, 1963) benutzt folgende Quotienten :

$\text{Na}_{\text{ser}}^+ / \text{Na}_{\text{ery}}^+$ - Bei essentieller Hypertonie gibt es eine deutliche Verminderung des Natriumquotienten. Bei neprogenen Hypertonie findet sich eine derartige Verminderung nur bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz .

$\text{K}_{\text{ery}}^+ / \text{K}_{\text{ser}}^+$ - Der Kaliumquotient ist bei essentieller Hypertonie etwas erhöht (und vergrößert sich unter Chlorthalidon weiter).

-Bei Azotämie gibt es eine Verkleinerung des Kaliumquotienten.

Im Vergleich zu den genannten Arbeiten fanden sich als Ergebnis unserer eigenen Untersuchungen nachfolgende Werte:

$$\text{K}_{\text{ser}}^+ (\times 100) / \text{Na}_{\text{ser}}^+ = \text{Normalwert} = 2,83 \times 10^{-2} (\pm 0,24)$$

- Bei Hypertonie ist der Quotient etwas erhöht $2,99 \times 10^{-2} (\pm 0,28)$

$$\text{K}_{\text{ery}}^+ / \text{Na}_{\text{ery}}^+ \quad \text{Normalwert} = 10,2 \pm 2,8$$

-Bei Hypertonie wesentlich verkleinert $6,2 \pm 2,2$

Überschuß von Natrium und Kalium über Chlorid

$$\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- = 12,5 \pm 5,3 .$$

$$\text{Bei Hypertonie erhöht} = 22,9 \pm 12,4 .$$

Austauschgleichgewichtskonstante

$$\frac{[\text{K}_{\text{ser}}^+]}{[\text{Na}_{\text{ser}}^+]} \times \frac{[\text{Na}_{\text{ery}}^+]}{[\text{K}_{\text{ery}}^+]} = 2,81 \times 10^{-3} \pm 0,80$$

Bei Hypertonie fast doppelt so hoch $= 5,39 \times 10^{-3} \pm 1,90 .$

Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten wurden von verschiedenen Autoren chemisch - analytische Bestimmungsmethoden für Mineralien in Erythrozyten publiziert, Normalbereiche bei Gesunden, bei Hypertonikern und anderen Krankheitsbildern angegeben. Bereits die publizierten Normalbereiche der verschiedenen Autoren zeigen derart differente Ergebnisse, daß vergleichende Untersuchungen und differentialdiagnostische Bewertungen bei verschiedenen Krankheitsbildern schwierig erschienen. Aus diesem Grunde war es Aufgabe der vorliegenden Arbeit Auskunft über die unterschiedlichen Wertangaben zu geben und Angaben über reproduzierbare Normalbereiche für verschiedene Mineralien bei Gesunden und Hypertonikern.

Zusammenfassend ergaben sich folgende Ergebnisse :

- a) Die Überprüfung der verschiedenen Publikationen ergaben bereits für Normalbereiche bei Gesunden in Erythrozyten Schwankungen z. B. für Natriumkonzentrationsbereiche zwischen 7,7 und 24,1 mval/l, für Kalium zwischen 68 und 136 mval/l, für Chlorid zwischen 51 und 103 mval/l, Magnesium zwischen 3,2 und 7,30 mval/l, während für andere Mineralien z. B. Calcium keine verlässlichen Angaben mit statistischer Signifikanz in Erythrozyten publiziert wurden. Die unterschiedlichen Werte der verschiedenen Autoren erwiesen sich als Folge Anwendung differenter Analysenverfahren. Die häufigste Fehlbestimmung beruhte auf der Schwierigkeit die zu analysierenden Erythrozyten sauber vom Plasmaanteil zu trennen, welcher z. T. mit wesentlich höheren Konzentrationen z. B. am Natrium auch bei geringer Verunreinigung den relativ geringen Natriumanteil im Erythrozyten erhöhen muß.

Da dem Natriumion insbesondere im Zusammenhang mit Hochdruckerkrankungen besondere Bedeutung zukommt, wurden die z. T. sehr abweichenden Publikationen und angegebenen Analyseverfahren sorgfältig überprüft. Mittels eines von uns angewandten Mikroliterverfahrens (s. Methodik) und erhöhter Zentrifugalkraft von ca. 15.000 g gegenüber der Literatur von ca. 6.000 bis 12.000 g konnte ein dicht gepacktes Erythrozytensediment mit einem Rest-Plasmaeinschluß von 3% erhalten werden, welches eine Natriumkonzentration in Erythrozyten von $11,4 \text{ mval/l Na}^+$ ergab und somit eindeutig unter dem von der Mehrzahl der Autoren publizierten Natriumkonzentration in Erythrozyten lag. Der Rest-Plasmaeinschluß von 3% konnte durch Waschen des Erythrozyten mittels Cholinhydrochloridlösung befreit und die Natriumkonzentration des Erythrozyten mit einem Streubereich von $7,85 \pm 2,30 \text{ mval/l}$ mit statistischer Signifikanz ermittelt werden.

- b) In ähnlicher Weise wurden mittels Anwendung des Mikroliterverfahrens einheitliche und reproduzierbare Mineralbestimmungen in Erythrozyten für nachfolgend genannte Elektrolyte gewonnen, deren Normalbereiche für Gesunde und die von uns ermittelten Werte bei Hypertonikern wie folgt ermittelt wurden.

Für Gesunde: $\text{Na}^+ 7,85 \pm 2,30 \text{ mval/l}$, $\text{K}^+ 88,0 \pm 6,0 \text{ mval/l}$,
 $\text{Ca}^{++} 0,26 \pm 0,018 \text{ mval/l}$, $\text{Mg}^{++} 3,70 \pm 0,26 \text{ mval/l}$, $\text{Cl}^- 67,9 \pm 4,5 \text{ mval/l}$
Für Hypertoniker: $\text{Na} 13,1 \pm 3,46 \text{ mval/l}$, $\text{K}^+ 75,4 \pm 9,23 \text{ mval/l}$,
 $\text{Ca}^{++} 0,59 \pm 0,029 \text{ mval/l}$, $\text{Mg}^{++} 3,82 \pm 0,57 \text{ mval/l}$, $\text{Cl}^- 65,4 \pm 7,6 \text{ mval/l}$.

- c.) Neue Wertangaben konnten für Calcium im Erythrozyten (Gesunde: Normalbereich $0,26 \pm 0,018$ mval/l) durch Anwendung des Mikroliterverfahrens gewonnen werden und zeigten bei Hypertonikern mit statistischer Signifikanz eine Zunahme um das Doppelte (Hypertoniker $:0,59 \pm 0,029$ mval/l Calcium) im Vergleich zum Gesunden. Neben einer Zunahme der Natriumkonzentration im Erythrozyten bei Hypertonikern, die auch von der Mehrzahl der Autoren beschrieben wird, weist vorliegende Arbeit gleichfalls eine signifikante Vermehrung des Calciumgehaltes im Erythrozyten auf. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der anderen Autoren konnte nach unseren Analysenverfahren keine Zunahme des Kaliumgehaltes im Erythrozyten bei Hypertonikern, sondern eine Verminderung des Kaliumgehaltes festgestellt werden. (Hypertoniker $75,4 \pm 9,23$ mval/l K^+). Der Chloridgehalt, der von den meisten Autoren bei Hypertonikern nicht bestimmt wurde, erwies sich eher gegenüber dem Normalbereich erniedrigt (Hypertoniker $65,4 \pm 7,6$ Cl $^-$). Im Gegensatz zur Zunahme der Natriumkonzentration läßt sich keine gleichsinnige Zunahme der Chloridkonzentration feststellen, ohne daß jedoch Rückschlüsse hinsichtlich des intrazellulären Verhaltens möglich erscheinen. Es zeigte sich, daß Chlorid als quantitativ vorherrschender Anionenpartner dazu neigt, demüberwiegenden Kation Kalium im Erythrozyt zu folgen, während intrazellulär eine andere Verteilung der Ionen vorliegt, in dem Natrium Chlorid erheblich überwiegt. Die mittels Mikroliterverfahren gewonnenen Magnesiumwerte lagen etwas unter den meisten publizierten Werten (Hypertoniker $3,82 \pm 0,57$ mval/l Mg^{++}).
- d) Auf Grund der von uns ermittelten Normalbereiche für Mineralien in Erythrozyten bei Gesunden und Hypertonikern wurde der Kalium/Natrium-Quotient vergleichsweise bei Gesunden und Hypertonikern in Serum und Erythrozyten sowie die Austauschgleichgewichtskonstante durch nachstehende Formel errechnet

$$k = \frac{[K^+]_{\text{ser}}}{[Na^+]_{\text{ser}}} \times \frac{[Na^+]_{\text{ery}}}{[K^+]_{\text{ery}}}$$

Wir haben festgestellt, daß die Austauschgleichgewichtskonstante, die sich aus den genannten Quotienten berechnet, beim Hypertoniker mit Werten um $5,39 \times 10^{-3} \pm 1,90$ diejenige beim Gesunden mit Werten um $2,81 \times 10^{-3}$ überwiegt. Die Bedeutung der Austauschgleichgewichtskonstante für den Hochdruck wird diskutiert.

- e) Sowohl die Literaturübersicht als auch die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen über das Vorkommen von Mineralien im Erythrozyten beweisen, daß zwar die Natriumkonzentration im Erythrozyten bei Patienten mit Hochdruck signifikant erhöht ist, daß jedoch die Zunahme der Natriumkonzentration in Erythrozyten nicht allein für Hochdruckerkrankungen typisch ist. Ebenso verhalten sich Abweichungen bei anderen Mineralien. So wurde auch eine Zunahme der Calciumkonzentration bei Hypertonikern gefunden und möglicherweise bestehen noch anderweitige Konzentrationsänderungen von Mineralien und von Spurenelementen, die sich zur Zeit noch nicht auf Grund technisch analytischer Schwierigkeiten erfassen lassen. So zeigte sich auch bei Ödembildung, Alkalose, Sichelzellenanämie und anderen Erkrankungen, wie beim Hochdruck eine signifikante Zunahme der Natriumkonzentration im Erythrozyten. In gleicher Weise ist auch das Verhalten des Natrium/Kalium-Quotienten nicht allein für Hochdruckerkrankungen typisch. Seine Auswertung stößt zudem größere Schwierigkeiten, da grundsätzliche Meinungsverschiedenheiten über eine Zu- bzw. Abnahme der Kaliumkonzentration im Erythrozyten bei Hypertonikern bestehen. Es läßt sich feststellen, daß eine sichere Beurteilung von Verschiebungen der Mineralkonzentrationen in Erythrozyten bei Hypertonie oder anderen Erkrankungen stets die Durchführung eines Gesamtionogramms auch schwer bestimmbarer Elektrolyte erfordern und Veränderungen einzelner Mineralien nicht allein typisch für nur ein Krankheitsbild sind. Obwohl der Erythrozyt eine Zelle darstellt, die auch aus

methodisch analytischer Sicht unter Anwendung von Mikroliterverfahren gut zu erfassen ist, erscheint ein Vergleich der Ergebnisse und Rückschlüsse auf den intrazellulären Raum nicht ohne weiteres statthaft. Insbesondere müssen die sehr unterschiedlichen Verhältnisse im Vorkommen der verschiedenen Mineralien im Erythrozyten und intrazellulär berücksichtigt werden.

Tabelle IX

UNTERSCHIED ZWISCHEN ELEKTROLYTBEFUNDEN BEI GESUNDEN UND HYPERTONIKERN MIT SIGNIFIKANZSCHWELLE

	Elemente	mval/l	Gesunde	Hypertoniker	Irrtumwahrscheinlichkeit $P = 2\alpha$
Serum	$[\text{Na}^+]$		$143,1 \pm 3,8$	$133,6 \pm 5,0$	$P < 0,1\%$
	$[\text{K}^+]$		$4,05 \pm 0,34$	$3,98 \pm 0,35$	$P < 0,1\%$
	$\frac{[\text{K}^+] \times 100}{[\text{Na}^+]}$	**	$2,83 \pm 10^{-2} \pm 0,24$	$2,99 \pm 10^{-2} \pm 0,28$	$P < 0,1\%$
	$[\text{Ca}^{++}]$		$4,95 \pm 0,40$	$4,77 \pm 0,85$	$P < 10\%$
	$[\text{Cl}^-]$		$102 \pm 4,0$	$103 \pm 5,7$	$P < 85\%$
	$[\text{Mg}^{++}]$		$1,48 \pm 0,16$	$1,39 \pm 0,07$	$P < 70\%$
Erythrozyten	$[\text{Na}^+]$	*	$8,7 \pm 2,2$ $- 1,7$	$12,7 \pm 3,8$ $- 2,9$	$P < 0,1\%$
	$[\text{Na}^+]$		$7,85 \pm 2,30$	$13,1 \pm 3,46$	$P < 0,1\%$
	$[\text{K}^+]$		$88,0 \pm 6,0$	$75,4 \pm 9,23$	$P < 0,1\%$
	$\frac{[\text{K}^+]}{[\text{Na}^+]}$	**	$10,2 \pm 2,8$	$6,2 \pm 2,2$	$P < 0,1\%$
	$[\text{Ca}^{++}]$		$0,26 \pm 0,018$	$0,59 \pm 0,029$	$P < 0,1\%$
	$[\text{Cl}^-]$		$67,9 \pm 4,5$	$65,4 \pm 7,6$	$P < 0,1\%$
	$[\text{Mg}^{++}]$		$3,70 \pm 0,26$	$3,82 \pm 0,57$	$P < 50\%$
	$[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-]$		$12,5 \pm 5,3$	$22,9 \pm 12,4$	$P < 0,1\%$
	Austauschgleichgewichtskonstante	**	$2,79 \times 10^{-3} (x1,33) \pm 1$	$5,15 \times 10^{-3} (x1,40) \pm 1$	$P < 0,1\%$
	$\frac{[\text{K}^+]_{\text{ser}}}{[\text{Na}^+]_{\text{ser}}} \times \frac{[\text{Na}^+]_{\text{ery}}}{[\text{K}^+]_{\text{ery}}}$	*			
		**	$2,81 \times 10^{-3} \pm 0,80$	$5,39 \times 10^{-3} \pm 1,90$	$P < 0,1\%$

* aus logarithmisch transformierter Verteilung

** dimensionslos

LITERATURVERZEICHNIS

- Albert, D.G., Yoshikazu Morita, and Lloyd T. Iseri: Serum Magnesium and Plasma Sodium Levels in Essential Vascular Hypertension; *Circulation* 17: 761-764 (1958)
- Andériz López, M: Une técnica para la determinacion de los iones intracelulares; *Clin. Lab. (Zaragoza)* 77: 199-202 (1964)
- Anderson, E.C. and W.H. Langham: Estimation of Total Body Fat from Potassium - 40 Content *133: 1917 (1961).*
- Appel, W.: Zur praktischen Verwendung der Na und K-Bestimmung in den Erythrozyten; *Med. Klin.* 60: 329 -333 (1965)
- Arrhenius, Soante: *Z. physik. Chem.* 1: 631 (1887)
- Baumann, R., R. Herrmann und R. Metzger: Über Fehler bei der Bestimmung der Elektrolyte Na, K und Ca in menschlichem Serum. *Ärzt. Wschr.* 1954, 204.
- Becker, G., H.E. Schäfer und F. Muffert: Vergleichende intracelluläre Elektrolytbestimmungen an Erythrocyten. *Z. Klin. Med.* 157: 167-175 (1962)
- Bernstein, R. E.: Flame analysis of sodium and potassium in small volumes of serum, heparinized plasma, and cerebrospinal fluid. *Am. J. clin. Pathol.* 23: 933-937. (1953)
- Bland, J. H.: Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes Diagnostik und Therapie. Georg Thieme Verlag-Stuttgart 1959 (deutsche Übersetzung von H. B. Nevinny-Stickel)
- Boekelman, W. A.: Erythrocyten-natrium en schildklierfunctie. Utrecht: Diss. 1958
- Bottini, E.: Contributo alla conoscenza della magnesiemia nel bambino normale ed in alcune affezioni emotitiche. *Boll. Soc. ital. biol. spez.* 36: 911 - (1960) (Zitate nach Erlandson und Mitarb. 1965)

- Bower, V.E., M. Paabo and R.G. Bates : A. Standard for the measurement of the pH of blood and other physiological medie. J. Res. nat. Bur. Standards 65 A : 267-270 (1961)
- Braun, W. : Die Ergänzung des Serumionogramms durch Elektrolytanalyse der Erythrozyten. Pädiat. u. Grenzgeb. 3: 247-251 (1964)
- Braun-Menendez, E. : Water and electrolytes in experimental hypertension. Hypertension. A. Ciba Foundation-Symposium - London. Churchill 1954 (S.238-249)
- Brlicka, R. : Grundlagen der physikalischen Chemie. 3. Aufl. (VEB) Deutscher Verlag der Wissenschaft. Berlin 1962 (p. 821)
- Broome, T.P. and J.M. Holt : Canad. med. Ass. J. 90: 1105-07 (1964)
Venous stasis and forearm exercise during venipuncture as sources of error in plasma electrolyte determinations.
- v. Bubnoff, M., und G. Riecker : Über die intracelluläre Wasserstoffionenkonzentration und das intra-extracelluläre Reaktionsgefälle. Untersuchungen an Erythrocyten. Klin. Wschr. 39: 23-28(1961)

Zellosmolarität und Zellwassergehalt. Klinische und experimentelle Untersuchungen an Erythrocyten. Klin. Wschr. 39: 724-733 (1961)

Elektrolytbefunde in Erythrocyten bei Alkalose und Hypokaliämie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 68: 681-684 (1962)
- Carubelli, R., W.O. Schmith and J.H. Hammarsten : Determination of magnesium in erythrocytes. J. Lab. & Clin. Med., 51: 964-967 (1958)
- Choremis, C., C. Economou-Mavrou and C. Tsenghi : Sodium, potassium, water and hemoglobin in the packed red cells of severe thalassemia. J. clin. Path. 14: 637 (1961)
- Clarkson, Evelyn, M. and M. Maizels: Sodium transfer in the erythrocytes of sickle-cell anaemia. J. Physiol. 129, 504-512 (1955)

Czaczkas, J. W., T. D. Ullman, Lisa Ullman and Z. Bar-Kochba:

Determination of the red cell content of water sodium, and potassium in normal subjects. J. Lab. clin. Med. 61: 873-878 (1963)

D'amico, G. :

Red cell Na and K in congestive heart failure, essential hypertension and myocardial infarction . Amer. J. med. Sci 236 : 156-161 (1958)

Dowben, R. M. and K. R. Holley: Erythrocyte electrolytes in muscle disease. J. Lab. clin. Med. 54, 867-870 (1959)

Erlandson, M. E., J. Wehman, J. Golubow and C. H. Smith : Magnesium in hemolytic disease . Proc IX th International Congress of Hematology (1962)

Erlandson, M. E., J. Golubow, J. Wehman and C. H. Smith : Bivalent cations in homozygous thalassemia. J. Pediat. 66 : 637-48 (1965)

Fankushen, D., D. Raskin, A. Dimich and S. Wallach : The significance of hypomagnesemia in alcoholic patients. Amer. J. Med. 37: 802 - 812 (1964)

Fawcett, J. K. and V. Wynn : A comparison of two commonly used salt fractionation methods for differential plasma protein estimation. J. clin. Path. 9: 71-74 (1956)

Fleckenstein, A :

Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

Forbes, G. B. and J. B. Hursh: Estimation of Total Body Fat from Potassium-40 Content . Science 133, 1918 (1961)

Freeman, A. R. and M. A. Spirtes : A rapid and simple method for the determination of intracellular sodium and potassium in the mammalian erythrocyte. Clin. chim. Acta 8, 641-644 (1963)

Geigy, Wissenschaftliche Tabellen , 6. Aufl. , Basel 1960.

Gamble, J. L. : Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid, 6. Aufl. , Cambridge, Mass. 1954

- Gerchikova, T.N.: Changes in sodium and potassium content of plasma and erythrocytes in patients with myocardial infarction . Fed.Proc. 22: 893-896 (1963) (Terapevticheskii Arkhiv, vol. 34, 12, 38, 196)
- Gessler, U.: Intra- und extrazelluläre Elektrolytveränderungen bei metabolischer Acidose (Untersuchungen am Erythrocyten). Klin. Wschr. 39, 232-238 (1961)
- Intra- und extracelluläre Elektrolytveränderungen bei essentieller Hypertonie vor und nach Behandlung . Untersuchungen an Erythrozyten. Z. Kreislaufforsch. 51: 177 (1962)
- Mineral- und Wasserhaushaltstörungen bei Nierenkrankheiten I. Teil: Methoden . Z. klin. Chem. 3: 79-82 (1963)
- Mineral- und Wasserhaushaltstörungen bei Nierenkrankheiten II Teil. Z. klin. Chem. 3: 144 (1963)
- Intra- und extrazelluläre Elektrolytveränderungen bei Hypertonie und ihre Beeinflussung Verh. dtsch. G. Kreisf. Forsch. 28: 229-231 (1963)
- Gessler, U. u. V. Heinze: Experimentelle Untersuchungen zum Einfluß von Hydrochlorothiazid auf den Mineralhaushalt des cellulären und extracellulären Raumes. Z. ges. exp. Med. 133 : 522-526 (1960)
- Gessler, U., Planz, K. Extra- und intracelluläre Elektrolytveränderungen bei subakuter und chronischer Glomerulonephritis. Deutsches Archiv für klinische Medizin 210: 284-297 (1965)
- Ginsburg, S., J. G. Smith, F. M. Ginsburg, Jacqueline Z. Reardon and J. K. Aikawa: Magnesium Metabolism of Human and Rabbit Erythrocytes. Blood, 20: 722-729 (1962)
- Gleichmann, U. v. Stuckrad, H., und M. Zindler: Intracellulärer Säurebasen- und Elektrolythaushalt. Experimentelle und klinische Untersuchungen an Erythrozyten. Z. Ges. exp. Med. 139, 255-266 (1965)
- Methode zur Bestimmung des intrazellulären Säurebasenhaushaltes (pH, pCO₂, Standardbikarbonat, Basenüberschuß) an Erythrozyten. Pflügers Arch. ges. Physiol. 283, 43 (1965)

- Gmelin, L. : Handbuch der Organischen Chemie V. Band
Phyto- und Zoochemie. Bearbeitet und heraus-
gegeben von C.G. Lehmann und Rochleder .
Heidelberg 1958 (Zoochemie S. 120)
- Greenberg, D. M. , S. P. Lucia, M. A. Mackey and E. V. Tufts: The mag-
nesium content of plasma and red corpuscles in
human blood. J. Biol. Chem. 100 : 139-148 (1933)
- Gross, W. , H. Bracharz und H. Laas :Vergleichende klinisch-therapeu-
tische Erfahrungen beim Hochdruck.
In: Hochdruck-Forschung -Fortschritte auf dem
Gebiet der inneren Medizin. II. Symposium in Frei-
burg i. Br. am 18/19 Juli 1964, hrsg. von L. Heil-
meyer u. H. -J. Holtmeier. Georg Thieme Verlag
Stuttgart (1965)
- Hald, Pauline M. : Notes on the determination and distribution
of sodium and potassium in cells and serum of
normal human blood. J. biol. Chem. 163 : 429-434
(1946)
- Hald, Pauline M. , and A. J. Eisenman: The distribution of bases
between cells and serum of normal human blood .
J. biol. Chem. 118 :275 (1937)
- Hänze, S.: Der Magnesiumstoffwechsel -Physiologie und
Klinik , Georg Thieme Verlag-Stuttgart 1962 .

Der erythrozytäre Mineralstoffwechsel und seine
Störungen . Folia haematologica, Neue Folge
9: 279-295 (1964)
- Hänze, S. , W. Hiller : Serum- und Erythrozyten-Magnesium bei renaler
Insuffizienz. Klin. Wschr. 11, 1055 -1059 (1963)
- Harrison, H. E. , L. Finberg, and E. Fleishman: Disturbances of ionic
equilibrium of intracellular and extracellular
electrolytes in patients with tuberculous
meningitis. J. clin. Invest. 31: 300-308(1952)
- Heilmeyer, L. : Ätiologie und Pathogenese der Blutkrankheiten
als Grundlage der Therapie. Der Internist 1:
223-231 (1960)
- Heilmeyer, L. und H. -J. Holtmeier: Hochdruck-Forschung- Fortschritte
auf dem Gebiet der Inneren Medizin- II. Symposium
in Freiburg i. Br. am 18/19 Juli 1964. Georg
Thieme Verlag-Stuttgart 1965

- Herbinger, W. : Über die Methode der Kalium-Natrium und Wasserbestimmung in den Erythrozyten. Ärztl. Lab. 8: 268-271 (1962)
- Extrazelluläre und intraerythrozytäre Elektrolyte bei Adipositas. Wien. Klin. Wschr. 76: 131-134 (1964)
- Herrman, R. und C. Th. Alkemade : Flammenphotometrie, 2. Aufl. Berlin-Böttingen-Heidelberg, 1960 (S. 298 f.)
- Hinsberg, K. und K. Lang: Medizinische Chemie für den klinischen und theoretischen Gebrauch. Urban & Schwarzenberg /München-Berlin-Wien 1957 (S. 990)
- Hodgman, Ch. D. : Handbook of Chemistry and Physics .44: (1962) S. 1721
- Hoffman, W. S. and H. R. D. Jacobs: The partition of potassium between the serum and corpuscles in health and disease. J. Lab. clin. Med. 19, 633 (1934)
- Holtmeier, H. -J.: Die orale und die intravenöse Kaliumbehandlung . Med. Klin. 59: 1392-1396 (1964)
- Holtmeier, H. -J., und P. Martini : Die Ausscheidung von Natrium, Chlorid und Wasser bei Ödemkranken während diätetischer und medikamentöser Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 84, 1208-1216, (1959)
- Houssay, B. A. : Human Physiology New York, McGraw-Hill (1955)
- Houtsmueller, A. J.: Onderzoekingen over de Kalium- en Natriumstofwisseling van erythrocyten. Amsterdam 1959, Scheltena und Holtena N. V.
- Hultman, E. and J. Bergström: Plasma Potassium Determination. Scand. J. clin. Lab. Invest. 14: Suppl. 64: 87-93 (1962)
- Hutt, M. P.: Effect of disease on Erythrocyte and Plasma Potassium Concentrations. Amer. J. med. Sci. 223: 176-181 (1952)
- Jahrmärker, H., v. Bubnoff, M., G. Riecker : Über Hyponatriämie-Syndrome und ihre Analyse durch Elektrolytbestimmung in Erythrocyten. Klin. Wschr. 39: 317 (1961)

Jarre, W., U Cohnert u. A. v. Klein-Wisenberg : Die Anwendung von THAM (Trio-hydroxy-methyl-aminomethan) bei der Behandlung des Respiratory-Distress Syndroms. Jahrestagung der schweizer Gesellschaft für Pädiatrie, Freiburg 11-13, Juni 1965 und Tschechoslowakischer Pädiatrischer Kongress, Prag 17 Juni 1965.

Jeanneret R., R. Rosenmund und A. F. Essellier : ~~Helv.~~ med. Acta 21, 191 (1954) z. nach Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. Basel 1960 (S. 512)

Kalckar, H. M. and Many Shafran: Differential spectrophotometry of purine compounds by means of specific enzymes. III Studies of the enzymes of purine metabolism. J. Biol. Chem. 167, 461-475 (1947)

Kapitola, J., O. Küchel und E. Novák : Magnesium im Plasma und in Erythrozyten bei Niereninsuffizienz. Klin. Wschr. 39 : 809-813 (1961)

Kaul, A. W. Schoeppe, K. M. Koch und K. Hierholzer : Gammaspektrometrische und flammenphotometrische Untersuchungen über Kaliumgehalt und Kaliumverteilung im Menseh. Biophysik. 2: 87-104 (1964)

Keitel, H. G., H. Berman, H. Jones and E. McLachlan : The chemical composition of normal human red blood cells, including variability among centrifuged cells. Blood 10, 370-376 (1955)

Kessler, E., M. R. Levy, and R. L. Allen, Jr. : Red. cell electrolytes in patients with edema. J. Lab. clin. Med. 57, 32-41 (1961)

Kleine, N. : The Electrical Resistance of the Red Cell Column and its Relation to the Trapped Plasma. Erythrocytometric Methods and their Standardization, Proc. Symposium XVIII, 9 th Congr. Europ. Soc Haemat., Lisbon (S. Karger, Basel/ New York 1964)

A. Method for the exact Determination of Trapped Plasma. X^e Congrès de la Société Européenne D'Hématologie, Strasbourg 1965

Kleinerman, L. et al.: Extra- and cellular potassium changes in patients without edema treated with thiazides. Med. Intern (Bucur) 16:523-529 (1964)

Kleinerman, L., Constantinescu, A.: Action of thiazide diuretics on the intra- and extracellular potassium in patients without oedema-Terap. Arkh. (Bucharest) 36: 8: 85-90 (1964)

Klein-Wisenberg, A. v.: Die Analytik des Kaliums in der Medizin: Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung, im: 'Beiträge zur Inneren Medizin' (Ludwig Heilmeyer zum 65. Geburtstag). Herausgegeben von W. Keiderling. F. K. Schattauer-Verlag-Stuttgart 1964 (S. 491-500)

Zum Einfluß von alpha-Methyl-Dopa auf den Serumelektrolytgehalt (in Heilmeyer/Holtmeier "Therapie des Bluthochdrucks". Medizinische Klausurgespräche 2: S. 199-205, Verlag für Gesamtmedizin, Berlin-Freiburg 1964)

Remarks on the Estimation of Trapped Plasma through UV-Absorption of Proteins. " Colloquium on the Standardization of Blood Cell counts and the Determination of Packed Cell Volume " at the X th Congress of the European Society of Haematology in Strasbourg, 27.8.1965.

Koczorek, Kh. R., J. Karl G. Riecker, P. Eike und H. P. Wolff : Über die Behandlung des Morbus Addison mit synthetischem Aldosteron . Dtsch. med. Wschr. 84, 1134- 1138 (1959)

Kramer, B. and F. F. Tisdall : A clinical method for the quantitative determination of potassium in small amounts of serum. J. Biol. Chem. 46: 339-345 (1921)

Kramer, B. and F. S. Tisdall: The Distribution of sodium, potassium, calcium and magnesium between the corpuscles and serum of human blood. J. biol. Chem. 53, 241-252 (1922)

Lans, H. S., I. F. Stein and K. A. Meyer : The relation of serum potassium to erythrocyte potassium in normal subjects and patients with potassium deficiency. Amer. J. med. Sci. 223, 65 -74 (1952)

- Layne, E.: Spectrophotometric and Turbidimetric Methods for Measuring Proteins. Methods in Enzymology 3, 447-454 (1957)
- Lehmann, C.G. : Lehrbuch der physiologischen Chemie. Leipzig 1853, II. p. 125-244
- Lewis, W.H.: A. micro-method for the estimation of magnesium. J. Med. Lab. Tech. 17: 32-35 (1960)
- Losse, H., H. Wehmeyer und F. Wessels: Der Wasser- und Elektrolytgehalt von Erythrocyten bei arterieller Hypertonie. K. Wschr. 38, 293-395 (1960)
- Losse, H., H. Zumkley und H. Wehmeyer : Untersuchungen über den Elektrolyt- und Wassergehalt von Erythrozyten bei arterieller Hypertonie . Z. Kreisl. Forsch. 51: 43-51 (1962)
- Love, D.W. and G.E. Burch : Plasma and erythrocyte sodium and potassium concentrations in a group of southern white and negro blood donors. J. Lab. clin. Med. 41: 258-267 (1953)
- Lundegardh, H. : Plantarum 11: 332, 585 (1958) Salts und Respiration. Nature 185: 70 (1960)
- Die quantitative Spektralanalyse der Elemente
1. Teil Jena 1929 , 2. Teil Jena 1934.
- Maizels, M.: Anion and Cation Contents of Normal and Anemic Bloods . Biochem. J. 30, 821-830 , 1936
- Martinek, R.G. and R. E. Berry: Micromethod for the estimation of magnesium in biological fluids. Clin. chim. Acta. (Amst.) 10, 365-374 (1964)
- McCance, R. A. and E. M. Widdowson : The effect of development anaemia and under nutrition on composition of the erythrocytes. Clin. Sci. 15, 409 (1956)
- McCollister, R., A.S. Prasad, R.P. Dof und E. B. Flink : J. Lab. Clin. Med. 55, 98 (1960)

- Mertz, D. P. : Die extracelluläre Flüssigkeit (Biochemie und Klinik) Stuttgart 1962.
- Wasser- und Mineralhaushalt als pathogenetische Faktoren bei der essentiellen Hypertonie.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl. Forsch. 28, 42-59 (1963)
- Mertz, D. P. und H. Sarre: Bedeutung des Mineralhaushaltes beim Hochdruck. In: Hochdruck-Forschung, Fortschritte auf dem Gebiete der inneren Medizin. II. Symposium in Freiburg i. Br. am 18/19. Juli 1964, hrsg. von L. Heilmeyer und H. -J. Holtmeier.
- Michelsen, O. B. : Photometrie Determination of Phosphorus as Molybdovanadophosphoric Acid. Analyt. Chem. 29 : 60-62 (1957)
- Nichols, G. jr. and N. Nichols: Elektrolyte equilibria in erythrocytes during diabetic acidosis. J. Clin. Invest. 32: 113-120 (1953)
- Orange, M. and H. C. Rhein: Microestimation of magnesium in body fluids. J. Biol. Chem. 189 : 379-386 (1951)
- Parker, J. C., and J. F. Hoffman : Failure to find increased Sodium, Potassium -ATPase in Red Cell Ghosts of Schizophrenics. Nature (London) 201, 823-824 (1964)
- Riecker, G. : Über den intracellulären Wasser- und Elektrolytstoffwechsel. Untersuchungen am Erythrocyten. I. Mitteilung. Methodik. Trink- und Durstversuche, Salzentszug und Salzzufuhr. Kl. Wschr. 35 : 1158-1163 (1957)
- Riecker, G., und M. v. Bubnoff : Ionenverteilung und Wassergehalt in Erythrozyten. Kl. Wschr. 38 : 187 (1960)
- Riecker, G.: Einteilung der Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels. Internist (Berlin) 2: 602-611 (1961)
- Kationenverteilung an Erythrozyten bei Azidose.
Klin. Wschr. 41: 184-189 (1963)
- Riecker, G. und M. v. Bubnoff : Über den intrazellulären Wasser- und Elektrolytstoffwechsel - Untersuchungen an Erythrozyten- II. Mitteilung Ödemkrankheiten; Klin. Wschr. 36: 556-560 (1958)

Riecker, G., H. J. Gurland, v. Edel, H. D. Botte ; J. Ergler, E. Renner
und E. Buchborn :

Neue Methoden zur Erkennung von Störungen
der intra- ~~extra~~zellulären Wasser- und Elek-
trolytverteilung bei Niereninsuffizienz.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69 : 707-712 (1963)

Rizek, J. E., Dimich, Alexandra, and S. Wallach : Plasma and Erythrocyte
Magnesium in Thyroid Disease . J. Clin. Endocr.
25: 350-8 (1965)

Roegholt, L. P. : De hepaling van het natrium- en kalium-gehalte
van erythrocyten en de betekenis daarvan voor
de kliniek. Diss. Amsterdam 1955

Sarre, H.: Nierenkrankheiten (Physiologie, Pathophysiologie,
Klinik und Therapie), Georg Thieme Verlag,
Stuttgart, 2. Aufl. 1959)

Schachter, D. : The fluorometric estimation of magnesium in
serum and in urine . J. Lab. & Clin. Med. 54 :
763-768 (1959)

Fluorometric estimation of magnesium with 6-
hydroxy-5-quinolinesulfonate . J. Lab. & Clin.
Med. 58 : 495-498 (1961)

Schmidt, C. : Die Diagnostik verdächtiger Flecke etc. Mitau und
Leipzig 1848 (nach Gmelin, L. "Handbuch der orga-
nischen Chemie", V. Band; Herausgegeben von C. G.
Lehmann und Rochleder, Heidelberg 1858)

Charakteristik der epidemischen Cholera gegenüber
verwandten Transudationsanomalien, eine physio-
logisch-chemische Untersuchung-Leipzig und
Mitau 1850 (zit. nach Lans und Mitarb. 1952)

Seller, Robert H., Ramirez-Muxo, O., Brest Albert, N., and Moyer, J. H. :

Magnesium metabolism in Hypertension. JAMA,
191: 654-656, (1965)

Singer, M. M., R. Hoff, S. Fischand A. C. deGraff.: Red blood cell
cell potassium. Therapeutic implications.
J. Amer. med. Ass. 187 : 24-26 (1964)

- Smith, W. O. , and J. F. Hammarsten : Intracellular Magnesium in Delirium Tremens and Uremia. Am. J. med. Sci. 237 : 413-417. (1959)
- Smith, W. O. , R. J. Warren, and J. F. Hammarsten : Intracellular magnesium in delirium tremens and uremia. Clin. Res. Proc. 6 408-409 (1958)
- Snyder, R. , and S. Katzenelbogen : The distribution of sodium, potassium, calcium, magnesium, inorganic phosphorus, and chloride between the blood serum and cells of normal individuals. J. biol. Chem. 143 : 223 - 226 (1942)
- Sommerkamp, H.: Über den Einfluß der Kationenkonzentration Erythrozyten auf die Lage der Sauerstoff-Dissoziation des Blutes. Pflügers Arch. gen. Physiol. 272: 591-601 (1961)
- Sommerkamp, H. : Untersuchungen an Blutkonserven. Blutgase und Elektrolyte. Klin. Wschr. 40, 298-303 (1962)
- Sréter, F. A. , and G. Woo : Cell water, sodium and Potassium in red and white mammalian muscles. Amer. J. Physiol. 205: 1290 -1294 (1963)
- Stiles, D. E. , J. C. Batsakis, G. C. Hardy, and R. O. Briere : Intracellular (erythrocytic) magnesium. Estimation by Fluorescent Analysis. Amer. J. clin. Path. 44: 82-85 (1965)
- Tobian, L. , and J. T. Binion : Tissue cations and water in arteriolar hypertension. Circulation 5 : 754-758 (1952)
- Tosteson, D. C. , E. Shea, and R. C. Darling : Potassium and sodium of red blood cells in sickle cell anemia. J. clin. Invest. 31: 406-411 (1952)
- Valberg, L. S. , J. M. Holt, and J. Szivek : Determination of calcium, magnesium, copper and zinc in red blood cells by emission spectrometry. Analyt. Chem. 36, 790 (1964)

Valberg, L. S. , J. M. Holt, Eleanor Paulson, and J. Szivek :

Spectrochemical. Analysis of Sodium,
Potassium, Calcium, Magnesium , Copper,
and Zinc in normal Human Erythrocytes.
J. Clin. Invest. 44 : 379-89 (1965)

Videbaek, A. , and P. G. Ackermann : The potassium content of
plasma and red cells in various age groups.
J. Geront. 8; 63-64(1953)

Volkov, N. F. : Cobalt, manganese and zinc content in the blood
of arteriosclerosis patients. Fed. Proc. 22 :
T 897-399, 1963 (Terapevticheskii Arkhiv,
34 :12 :52, 1962)

Wadell, W. J. : Bestimmung des Eiweiß durch UV-Absorption
J. Lab. clin. Med. 48 : 311 (1956)

Wallach , S. L. N. Cahill, F. H. Rogan, and H. L. Jones. Plasma and
erythrocyte magnesium in health and disease .
J. Lab. Clin. Med. 59:195-210 (1962)

Warburg, O. und W. Christian : Isolierung und Kristallisation des
Gärungsferments , Enolase Biochem. Z
310: 384-421 (1941)

Webster, J. H. , Jane Neff, S. S. Schiaffino, A. M. Richmond, Adelia Peterson
and R. J. Halla : Evaluation of serum potassium levels.
Amer. J. clin. Path. 22: 833-842 (1952)

Wehmeyer, H. , und H. Losse: Über den Natriumgehalt der Erythrozyten
bei der Hypertonie. Verh. dtsh. Ges. Kreisl. Forsch
28: 226-228 (1963)

Wolf, S. : Blut , pH.-Messungen , Teil 1, Metrohm Bull.
1 , 152, (1957)

Blut-pH-Messungen, Teil 2, Metrohm Bull.
2 : 25-29 (1959)

L e b e n s l a u f

Am 3. Juli 1936 wurde ich als Sohn des Landwirts Giuseppe Marongiu in Jujuy (Argentinien) geboren. Ich besuchte in Argentinien die Volksschule, anschließend das Gymnasium in Salta und legte das Abitur im Dezember 1952 mit "sehr gut" ab.

Vom März 1953 an absolvierte ich das Medizinstudium an der Universität Buenos Aires und legte das Staatsexamen im Januar 1960 mit "sehr gut" ab. Meine Promotion zum Doctor en Ciencias Médicas erhielt ich 1960 an der Universität von Buenos Aires. Nach meinem Staatsexamen war ich an der I. Medizinischen Universitätsklinik Buenos Aires als Assistent und später Stationsarzt bis November 1963 tätig. Wissenschaftlich arbeitete ich neben meiner klinischen Tätigkeit über Fragen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes und leitete das wissenschaftliche Labor für Mineral- und Wasserhaushalt der Klinik.

Durch den Deutschen Akademischen Austauschdienst, Bad Godesberg, erhielt ich ein Stipendium zur wissenschaftlichen Ausbildung in Deutschland und bin seit Mai 1964 in der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg, unter Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer tätig. Neben klinischer Tätigkeit arbeitete ich wissenschaftlich in der Isotopenabteilung der Klinik, in der Ernährungsphysiologischen Abteilung und im Laboratorium für Elektrolyt- und Wasserhaushalt.

Für die Überlassung des Themas sowie für die fördernden Anregungen und die freundliche Unterstützung bei seiner Bearbeitung bin ich Herrn Doz. Dr. med. H-J. Holtmeier zu besonderem Dank verpflichtet. Außerdem danke ich Herrn Dr. rer.nat. A. von Klein-Wisenberg für seine Mithilfe bei der Durchführung der chemisch - analytischen Arbeiten.

Meine besondere Dankbarkeit gilt dem Deutschen Akademischen Austauschdienst, Bad Godesberg, welcher mir die Durchführung meiner wissenschaftlichen Arbeiten an den Universitätskliniken Freiburg i.Br. und die Vorlage der Dissertationsarbeit bei der Medizinischen Fakultät ermöglicht hat. Weiterhin gilt mein Dank der Deutschen Forschungsgemeinschaft Bad Godesberg, dem Stifterverband für die Deutschen Wissenschaften, Essen, sowie dem Landesamt für Forschung von Nordrhein-Westfalen (Leiter: Staatssekretär Professor Dr.Dr.h.c.L. Brandt) für die Unterstützung und Überlassung der wissenschaftlichen Gerätschaften im Rahmen des Forschungsauftrages an meinen Referenten Herrn Doz.Dr.H.-J. Holtmeier .

Herrn Professor Dr.Dr.h.c.L.Heilmeyer , Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i.Br. , bin ich zu besonderem Dank verpflichtet, da er mir während meines Aufenthaltes in Deutschland als mein klinischer Lehrer Gelegenheit gab, die wissenschaftlichen Arbeiten für die vorliegende Dissertationsarbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

F. Marongiu

